

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-226674

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月25日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 C 233/18

C 0 7 C 233/18

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

C

W

7/48

7/48

C 0 7 C 233/20

C 0 7 C 233/20

審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-359842

(22) 出願日 平成9年(1997)12月26日

(31) 優先権主張番号 1 9 9 6 - 7 2 3 8 8

(32) 優先日 1996年12月26日

(33) 優先権主張国 韓国 (K R)

(31) 優先権主張番号 1 9 9 6 - 7 2 3 8 9

(32) 優先日 1996年12月26日

(33) 優先権主張国 韓国 (K R)

(31) 優先権主張番号 1 9 9 6 - 7 2 3 9 0

(32) 優先日 1996年12月26日

(33) 優先権主張国 韓国 (K R)

(71) 出願人 591135303

株式会社太平洋

大韓民国ソウル特別市竜山区漢江路2街
181番地

(72) 発明者 李 普 燮

大韓民国京畿道龍仁市器興邑舊湯里405-
11

(72) 発明者 金 徳 姫

大韓民国ソウル特別市西草區盤浦3洞、漢
陽アパート2棟902號

(74) 代理人 弁理士 成瀬 勝夫 (外2名)

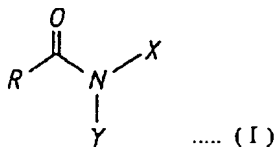
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セラミド類似化合物及びその製造方法並びにこれを含有する化粧品組成物

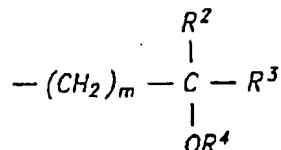
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 天然セラミドの特性を有するセラミド類似化合物、その製造方法及びこれを含有した化粧品組成物を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I)



但し、式中、Rは、C₉₋₃₁の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基、又は2-ドデセン-1-イルコハク酸の残基を示し、Xは、次の構造



〔但し、式中、mは1～3の整数であり、R² 及びR³

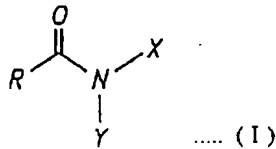
は各々H又はC₁₋₄のアルキル基又はヒドロキシアルキル基であって、互いに同じであるか若しくは異なるものであり、R⁴はA¹又は-CH₂CH₂OA¹(但し、A¹はH又は特定の構造を有する置換基)を示し、Yは、C₁₀₋₃₂の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基などを示す]で表れるセラミド類似化合物。

1

【特許請求の範囲】

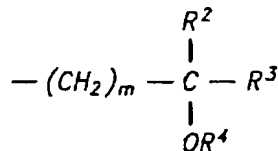
【請求項1】 下記一般式 (I)

【化1】



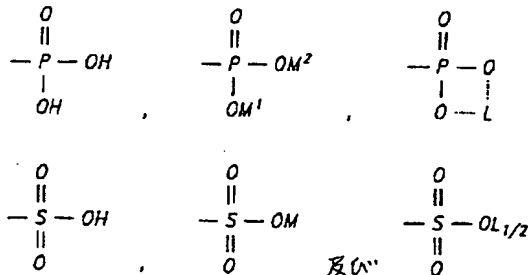
但し、式中、Rは、C₉₋₃₁の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基、又は2-ドデセン-1-イルコハク酸の残基を示し、Xは、次の構造

【化2】

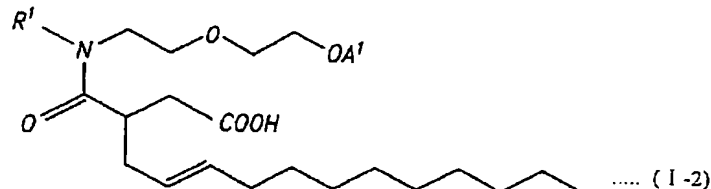


〔但し、式中、mは1~3の整数であり、R²及びR³は各々H又はC₁₋₄のアルキル基又はヒドロキシアルキル基であって、互いに同じであるか若しくは異なるものであり、R⁴はA¹又は-CH₂CH₂OA¹を示し、また、R⁴中のA¹はH又は次の構造

【化3】



〔但し、式中、M、M¹及びM²は各々アルカリ金属又



〔但し、式中、R¹はC₁₀₋₃₂の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか含有しないアルキル基を示し、A¹は一般式 (I) で定義した通りである) で表される請求項1に記載のセラミド類似化合物。

【請求項4】 A¹がHであることを特徴とする請求項2又は3に記載のセラミド類似化合物。

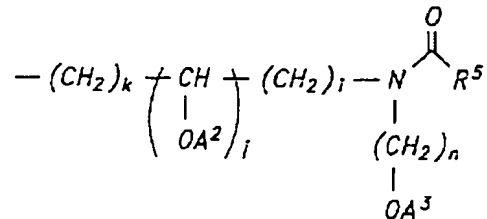
【請求項5】 A¹は、Hである場合を除いて、一般式 (I) で定義した通りであることを特徴とする請求項2又は3に記載のセラミド類似化合物。

【請求項6】 下記一般式 (I-3)

2

は窒素を含有する有機塩基を示し、Lはアルカリ土金属類を示す) で表される置換基中のいずれか1つである] で表される置換基を示し、Yは、C₁₀₋₃₂の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基、又は次の構造

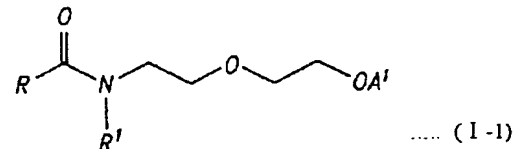
【化4】



〔但し、式中、nは1~3の整数であり、k及びiは各々1~3の整数であり、jは0又は1であり、R⁵はC₉₋₃₁の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基を示し、A²及びA³は各々A¹と同一の意味を有する) で表される置換基を示す] で表れるセラミド類似化合物。

【請求項2】 下記一般式 (I-1)

【化5】

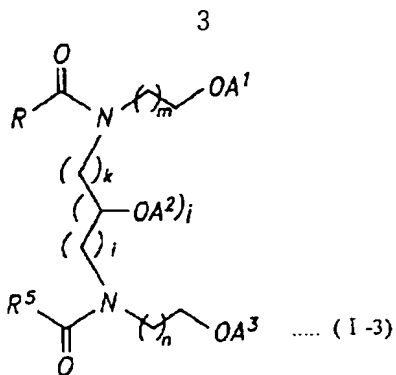


〔但し、式中、RはC₉₋₃₁の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか含有しないアルキル基を示し、R¹はC₁₀₋₃₂の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか含有しないアルキル基を示し、A¹は一般式 (I) で定義した通りである) で表される請求項1に記載のセラミド類似化合物。

【請求項3】 下記一般式 (I-2)

【化6】

【化7】



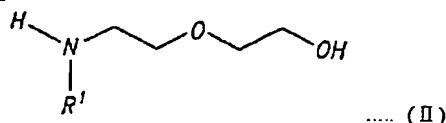
(但し、式中、R及びR⁵は各々C₉₋₃₁の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基であって、互いに同じであるか若しくは異なるものであり、A¹、A²、A³、i、j、k、m及びnは各々一般式(I)で定義した通りである)で表される請求項1に記載のセラミド類似化合物。

【請求項7】 A¹、A²及びA³がいずれもHであることを特徴とする請求項6に記載のセラミド類似化合物。

【請求項8】 下記の段階

(1) エタノール中で脂肪族アミンと2-(2-クロロエトキシ)エタノールとを反応させて下記一般式(II)

【化8】



(但し、式中、R¹は一般式(I-1)で定義した通りである)で表される2次アミン誘導体を得る段階、

(2) アルカリ触媒の存在下に、上記段階(1)で得られた2次アミン誘導体とC₁₀₋₃₂の脂肪酸エステルとを反応させてアミド系化合物を得る段階、及び

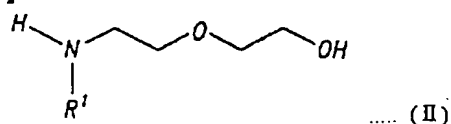
(3) 上記段階(2)で得られたアミド系化合物をクロロホルム又はジクロロエタン等の有機溶媒に溶解させた後、濾過して不溶性物質を除去し、次いでヘキサン又はアセトン等の有機溶媒で再結晶して精製する段階、を含むことを特徴とする請求項2に記載の一般式(I-1)の化合物を製造する方法。

【請求項9】 段階(1)での反応は50~90℃の温度で実施し、段階(2)での反応は110~150℃の温度で実施することを特徴とする請求項8に記載の製造方法。

【請求項10】 下記の段階

(1) エタノール中で脂肪族アミンと2-(2-クロロエトキシ)エタノールとを反応させて下記一般式(II)

【化9】



(但し、式中、R¹は一般式(I-2)で定義した通りである)で表される2次アミン誘導体を得る段階、

(2) 上記段階(1)で得られた2次アミン誘導体と無水2-ドデセン-1-イル-コハク酸とを反応させてアミド系化合物を得る段階、及び

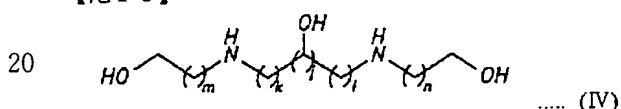
(3) 溶媒を蒸発させて除去した後、残留物をカラム分離して精製する段階、を含むことを特徴とする請求項3に記載の一般式(I-2)の化合物を製造する方法。

10 【請求項11】 段階(1)での反応は50~90℃の温度で実施し、段階(2)での反応は20~50℃の温度で実施することを特徴とする請求項10に記載の製造方法。

【請求項12】 下記の段階

(1) エタノール中でエタノールアミン、3-アミノ-1-プロパノール及び4-アミノブタノール等の1次アミノアルコールと、ジハロ化合物又はモノハロエポキシ化合物とを反応させて下記一般式(IV)

【化10】



(但し、式中、i、j、k、m及びnは各々一般式(I-3)で定義した通りである)で表示される2次アミノアルコール誘導体を得る段階、

(2) 触媒としてアルカリ又は有機塩基の存在下に、上記段階(1)で得られた2次アミノアルコール誘導体とC₁₀₋₃₂の脂肪酸クロライドとを反応させてジアミド系化合物を得る段階、及び

30 (3) 上記段階(2)で得られたジアミド系化合物を有機溶媒に溶解させた後、濾過して不溶性物質を除去し、次いでアセトン、クロロホルム/アセトン又はクロロホルム/ヘキサン等の有機溶媒で再結晶して精製する段階、を含むことを特徴とする請求項6に記載の一般式(I-3)の化合物の製造方法。

【請求項13】 段階(1)におけるジハロ化合物は1, 3-ジクロロ-2-プロパノール、1, 3-ジフロモ-1-プロパノール及び1, 2-ジプロモエタン、1, 2-ジクロロエタン等のC₂₋₆のアルキルジハロゲン化合物よりなる群から選ばれるものであり、また、段階(1)におけるモノハロエポキシ化合物はエピクロロヒドリン、エビプロモヒドリン、3, 4-エポキシ-1-クロロブタン、3, 4-エポキシ-1-プロモブタン、4, 5-エポキシ-1-クロロペンタン及び4, 5-エポキシ-1-プロモペンタンよりなる群から選ばれるものであることを特徴とする請求項12に記載の製造方法。

50 【請求項14】 段階(2)における反応は10~30℃の温度で実施することを特徴とする請求項12に記載の製造方法。

【請求項15】 下記の段階

(4) 段階(3)で精製したアミド系又はジアミド系化合物をリン酸化又は硫酸化させる段階、及び

(5) 上記段階(4)で得られた化合物をアルカリ又は塩基で中和する段階、を更に含むことを特徴とする請求項8、10又は12のいずれかに記載の製造方法。

【請求項16】 段階(4)で使用されるリン酸化試薬が、オキシ塩化リン又は無水リン酸であることを特徴とする請求項15に記載の製造方法。

【請求項17】 段階(4)で使用される硫酸化試薬が、塩化スルホン酸又は三酸化硫黄であることを特徴とする請求項15に記載の製造方法。

【請求項18】 段階(5)で使用される中和剤は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、酸化カルシウム及び酸化マグネシウム等のアルカリ又は金属酸化物と、リシン、アルギニン及びヒスチジン等の塩基性アミノ酸と、トリエタノールアミン等のアミン又はアンモニア；ポリクアタニウム-4、ポリクアタニウム-6、ポリクアタニウム-7、ポリクアタニウム-10、ポリクアタニウム-11、ポリクアタニウム-16等の陽イオン性ポリマーと、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロライド及びステアリルジメチルベンジルアンモニウムクロライド等の陽イオン性界面活性剤とよりなる群から選ばれることを特徴とする請求項15に記載の製造方法。

【請求項19】 請求項1に記載の一般式(I)のセラミド類似化合物を含有することを特徴とする化粧料組成物。

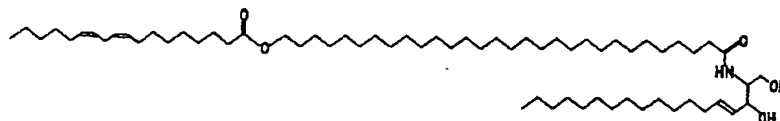
【請求項20】 セラミド類似化合物を、組成物の総重量に対して、0.001~20重量%の量で含有することを特徴とする請求項19に記載の化粧料組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、天然セラミドの特性を有するセラミド類似化合物(Ceramide-like compounds)及びその製造方法、並びに活性成分としてこのセラミド類似化合物を含有する化粧料組成物に関するものである。

【化学式3】



【0008】

【0002】

【従来の技術】 個体は、その生命活動を維持するため、微生物等の外部の有害異物質の浸透を防止し、水分や血液等の損失を防ぐための保護膜が必要である。人間にとって、皮膚の最外側を構成する角質層がこのような保護膜として作用する。角質層は、皮膚内部の水分が過度に蒸発することを防止し、異物の浸透を調節する。

【0003】 ケラチンより構成される、死んだ角質細胞は、平たい形状を有し、細胞間脂質に埋められて二重層の膜を形成する。すなわち、角質細胞と細胞間脂質により、いわゆる透過性障壁が構成される。角質層の細胞間隙間は、主に糖脂質、コレステロール、遊離脂肪酸及びセラミドよりなる。これらの中、角質層を構成するセラミドは、皮膚弾力及び皮膚外観と密接な関連がある、釣り合いの取れた水分含量(well-balanced water content)維持と障壁機能に中心的役割をする。

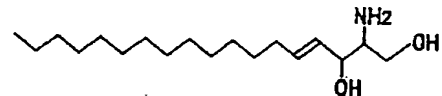
【0004】 人間の角質層で発見されるセラミド化合物は、下記化学式3~9で表され、その構造内に化学式1のスフィンゴシンや化学式2のピトスフィンゴシンを含んでいる。

【0005】

【化11】

【化学式1】

スフィンゴシン

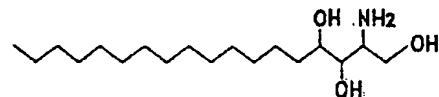


【0006】

【化12】

【化学式2】

ピトスフィンゴシン



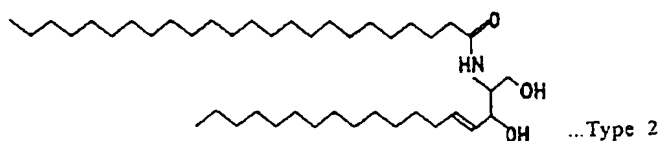
【0007】

【化13】

【化14】

7

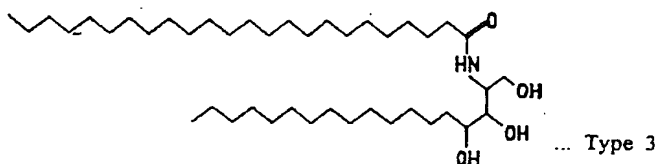
【化学式 4】



【0009】

【化15】

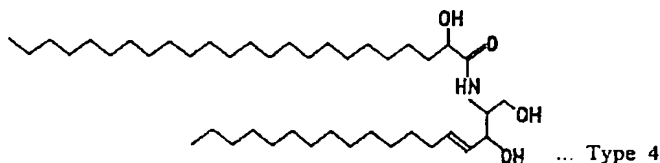
【化学式 5】



【0010】

【化16】

【化学式 6】



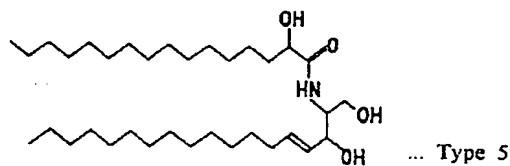
【0011】

【0012】

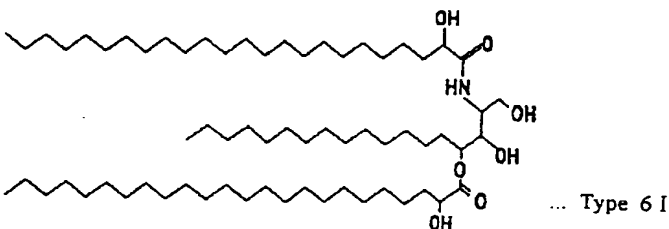
【化17】

【化18】

【化学式 7】



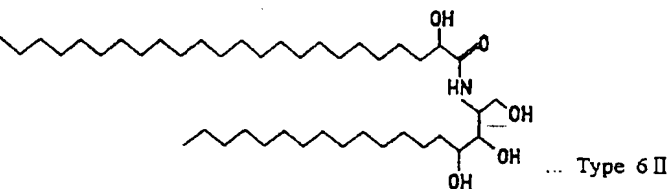
【化学式 8】



【0013】

【化19】

【化学式 9】



【0014】しかし、皮膚老化又は洗剤による皮膚損傷に起因して、障壁機能に必修的な脂質が減少し、脂質合成が阻害し、角質層内のセラミド含量が減少する。従って、細胞結合力が弱くなり、角質層は保護性障壁として作用することができなくなる。セラミド含量が減少す

るに応じて、皮膚水分の損失、紫外線や化学物質等の外部刺激への直接的な露出及び角質細胞の剥離現象が生ずることができ、これにより、皮膚が荒れ、損傷されることができ。

【0015】皮膚老化又は外部の刺激による角質層の損

傷によりラメラ構造が破壊される場合、化粧品や医薬品等によりセラミドを外部から補充することにより、皮膚のラメラ構造を回復させることができ、これにより、角質層は、保護性障壁として十分に作用することができ、皮膚を正常状態に回復させることができると報告されている。

【0016】従って、外部からセラミドを補充する目的で、動植物及び微生物で天然セラミドを探すために努力した。その結果、天然のセラミドを含有している多様な動植物及び微生物が明らかされている。しかし、その起源に関係なく、これらの動植物及び微生物に存在するセラミドの含量が極めて微量であるため、高純度のセラミドを分離することが難しい。従って、抽出による天然セラミドの供給は、製造費用と最終製品の価格を増加させる。しかも、天然由来のセラミドは、化粧品に幅広く使用されている多様な有機溶媒に対して、溶解度が非常に低いため、製品製造に際して、天然セラミドを少量しか使用することができなくて、元来の効能を十分に提供することができない。

【0017】

【発明が解決しようとする課題】これより、本発明者らは、天然セラミドと構造的に類似するセラミド類似化合物を合成するため、天然セラミドの分子構造について研究してきた。本発明者らは、天然セラミドの構造上の特徴が、2つの長鎖アルキル基と、主鎖中のアミド基及び複数の水酸基にあることに着目して、1つ以上の長鎖アルキル基と、1つ以上のアミド基又は水酸基を有しているセラミド類似化合物を合成するため、分子設計を行い、本発明の化合物を含有する組成物を皮膚に適用した時、皮膚弾力及び回復力において効果的であることを確認し、本発明を完成するに至った。

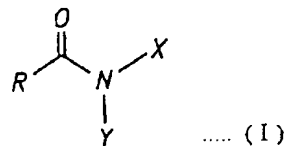
【0018】また、このような合成によるセラミド類似構造の化合物は、外部から皮膚に補充されるものであるため、何よりも皮膚塗布時、皮膚の角質層に吸収されて安定したラメラ層を形成することができなければならないが、このため、第一に、この化合物が細胞間脂質ラメラ層に伝達されるための適当な構造が考案されなければならないし、第二に、この物質がラメラ層に安定に位置して水により流失されないべきである。本発明者らは、上記の事項を鑑みて、セラミド構造にリン酸基及び硫酸基を導入することになった。

【0019】本発明の目的は、一般式(I)で表されるセラミド類似化合物を提供することにある。また、本発明の他の目的は、一般式(I)で表されるセラミド類似化合物の製造方法を提供することにある。更に、本発明の更に他の目的は、一般式(I)で表されるセラミド類似化合物を活性成分として含有することにより、保湿力、皮膚弾力及び回復力を増加させることができ、これにより皮膚老化を効果的に遅延させることができる化粧品組成物を提供することにある。

【0020】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、下記一般式(I)

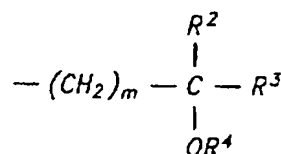
【化20】



但し、式中、Rは、C₉₋₃₁の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基、又は2-ドデセン-1-イルコハク酸の残基を示し、Xは、次の構造

【0021】

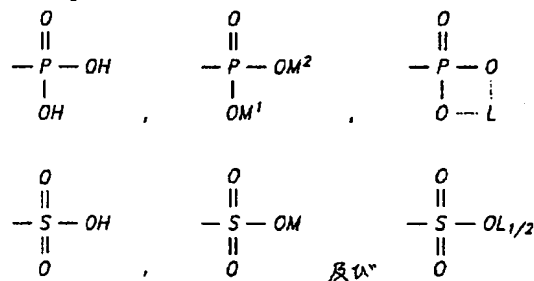
【化21】



〔但し、式中、mは1~3の整数であり、R²及びR³は各々H又はC₁₋₄のアルキル基又はヒドロキシアルキル基であって、互いに同じであるか若しくは異なるものであり、R⁴はA¹又は-CH₂CH₂OA¹を示し、また、R⁴中のA¹はH又は次の構造

【0022】

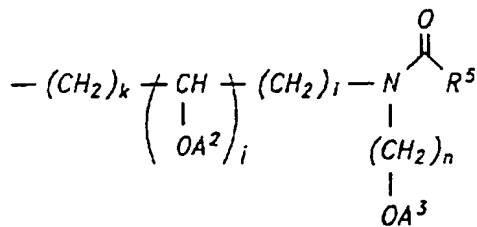
【化22】



〔但し、式中、M、M¹及びM²は各々アルカリ金属又は窒素を含有する有機塩基を示し、Lはアルカリ土金属類を示す〕で表される置換基中のいずれか1つである〕で表される置換基を示し、Yは、C₁₀₋₃₂の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基、又は次の構造

【0023】

【化23】

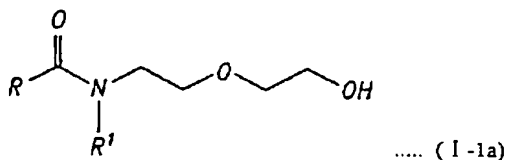


(但し、式中、nは1～3の整数であり、k及びiは各々1～3の整数であり、jは0又は1であり、R⁵はC₉₋₃₁の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基を示し、A²及びA³は各々A¹と同一の意味を有する)で表される置換基を示す。で表れるセラミド類似化合物である。

【0024】以下、本発明による上記一般式(I)の化合物の製造方法について、特定化合物を例にしてより詳しく説明する。

下記一般式(I-1a)

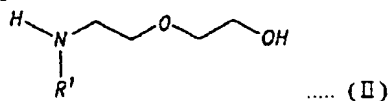
【化24】



(但し、式中、Rは、C₉₋₃₁の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基を示し、R¹は、C₁₀₋₃₂の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基を示す)で表される化合物は、一般式(I)において、RがC₉₋₃₁の飽和又は不飽和アルキル基であり、YがC₁₀₋₃₂の飽和又は不飽和アルキル基であり、Xが-CH₂-CH₂-OCH₂-CH₂-OHである化合物であって、下記の段階を含む工程により製造することができる。

【0025】(1) エタノール中で脂肪族アミンと2-(2-クロロエトキシ)エタノールとを反応させて下記一般式(II)

【化25】



〔但し、式中、R¹は上記一般式(I-1a)で定義した通りである〕で表される2次アミン誘導体を得る段階。

【0026】(2) アルカリ触媒の存在下に、上記段階(1)で得られた2次アミン誘導体とC₁₀₋₃₂の脂肪酸エステルとを反応させてアミド系化合物を得る段階、及び(3)上記段階(2)で得られたアミド系化合物をクロホルム又はジクロロエタン等の有機溶媒に溶解させた後、濾過して不溶性物質を除去し、次いでヘキサン又

はアセトン等の有機溶媒で再結晶して精製する段階。

【0027】より具体的には、上記段階(1)で使用される脂肪族アミンは、C₁₀₋₃₂の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基を有する1次アミンであって、具体的な例としては、デシルアミン、ウンデシルアミン、ドデシルアミン、トリデシルアミン、テトラデシルアミン、ヘキサデシルアミン、オクタデシルアミン、オレイルアミン及びトコシルアミンを含む。

10 【0028】また、段階(1)における反応は20～100℃で可能であるが、50℃未満では反応速度が遅く、90℃を超える場合には副産物として3次アミンが生成されるので、好ましくは50～90℃である。こうして生成された一般式(II)の2次アミン誘導体は、反応終了後、エタノールで再結晶して得る。

【0029】化合物(I-1a)は、段階(1)で得られた中間体(II)とC₁₀₋₃₂の脂肪酸エステルとを、アルカリ触媒の存在下に2～5時間激しく攪拌することにより製造することができる。

20 【0030】段階(2)で使用される脂肪酸エステルは、C₁₀₋₃₂の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか含有しないアルキル基を有している脂肪酸のメチル、エチル又はプロピルエステルであって、具体例としては、メチルデカノエート、メチルウンデカノエート、メチルトリデカノエート、メチルミリステート、メチルペンタデカノエート、メチルパルミテート、メチルヘプタデカノエート、メチルステアレート、メチルノナデカノエート、メチルアイコサノエート、メチルトコサノエート、エチルデカノエート、エチルミリステート、エチルパルミテート及びエチルステアレートを含むが、これらに限定されるものではない。

30 【0031】また、段階(2)における反応は80～200℃で可能であるが、110℃未満では反応時間が長くて非経済的であり、150℃を超える場合には副産物が生成されるので、好ましくは110～150℃がよい。

【0032】反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド及びその他高沸点溶媒を使用することができる。しかし、溶媒無しに反応物を溶融させることにより反応させることがより好ましい。

40 【0033】また、段階(2)における反応で使用されるアルカリ触媒としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムを例示することができる。

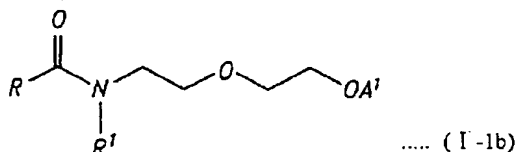
【0034】上記製造方法により製造される一般式(I-1a)のセラミド類似化合物は、2つの長鎖アルキル基と主鎖に結合されたアミド基及び水酸基とにより、角質層に強い親和性を示す。この化合物は、角質層の細胞

13

間脂質と一緒にラメラ構造を一層稠密にして水分維持機能を増加させる。従って、この化合物(I-1a)は、化粧料の活性成分として有用であり、本発明は、この化合物(I-1a)を含有することにより、保湿力、皮膚弾力及び回復力を増加させることができ、これにより、皮膚老化を効果的に遅延させることができる化粧料組成物を提供することができる。

【0035】また、下記一般式(I-1b)

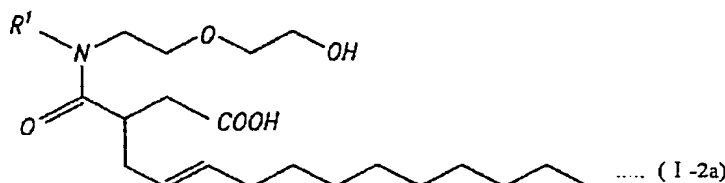
【化26】



(但し、式中、R及びR¹は上記一般式(I-1a)で定義した通りであり、A¹は、Hである場合を除いて、上記一般式(I)で定義した通りである)で表される化合物は、(4)上記段階(3)で精製したアミド系化合物(I-1a)をリン酸化又は硫酸化させた後、(5)上記段階(4)で得られた化合物をアルカリ又は塩基で中和する、ことにより製造することができる。

【0036】上記段階(4)におけるリン酸化試薬としては、オキシ塩化リン又は無水リン酸等を使用することができ、硫酸化試薬としては、塩化スルホン酸又は三酸化硫黄等を使用することができる。

【0037】また、段階(5)における中和剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、酸化カルシウム及び酸化マグネシウム等のアルカリ又は金属酸化物や、リシン、アルギニン及びヒスチジン等の塩基性アミノ酸や、トリエ



(但し、式中、R¹はC₁₀₋₃₂の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基を示す)で表される化合物は、一般式(I)において、Rが2-ドデセン-1-イルコハク酸の残基であり、YがC₁₀₋₃₂の飽和又は不飽和アルキル基であり、Xが-CH₂-CH₂-OCH₂-CH₂-OHである化合物であって、下記の段階を含む工程により製造することができる。

【0040】(1)エタノール中で脂肪族アミンと2-(2-クロロエトキシ)エタノールとを反応させて、下記一般式(II)

【化28】

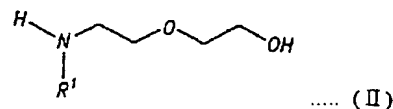
14

タノールアミン等のアミン又はアンモニアや、ポリクアタニウム-4、ポリクアタニウム-6、ポリクアタニウム-7、ポリクアタニウム-10、ポリクアタニウム-11、ポリクアタニウム-16等の陽イオン性ポリマーや、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロライド及びステアリルジメチルベンジルアンモニウムクロライド等の陽イオン性界面活性剤等を使用することができる。

【0038】リン酸基又は硫酸基を有する化合物(I-1b)は、分子構造内に細胞膜と親和力が高く、角質層内の分解酵素により容易に脱離されることができるリン酸基又は硫酸基を有している。即ち、化合物(I-1b)のように、分子構造中にリン酸基又は硫酸基を有するセラミド類似化合物は、イオン性を示す。このようなイオン性によりセラミド類似化合物は、天然セラミドより溶解性に優れ、皮膚の角質層内へ容易に吸収されることができる。また、一旦角質層に吸収された化合物は、酵素により分解されてリン酸基又は硫酸基を脱離させる。分解された化合物は、分解されない化合物に比べて溶解度が低いいため、多様な脂質と一緒にラメラ構造内で安定化することができる。従って、化合物(I-1b)のように、分子構造中にリン酸基又は硫酸基を有するセラミド類似化合物は、化粧料の活性成分として有用であり、本発明は、これらの化合物を含有することにより、保湿力、皮膚弾力及び回復力を増加させることができ、これにより、皮膚老化を効果的に遅延させることができる化粧料組成物を提供することができる。

【0039】以下、他の化合物の製造方法について具体的に説明する。下記の一般式(I-2a)

【化27】



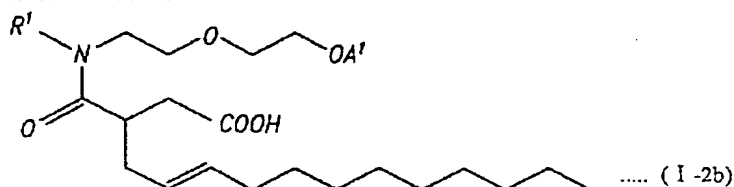
(但し、式中、R¹は上記一般式(I-2a)で定義した通りである)で表される2次アミン誘導体を得る段階、(2)上記段階(1)で得られた2次アミン誘導体と無水2-ドデセン-1-イルコハク酸とを反応させてアミド系化合物を得る段階、及び(3)溶媒を蒸発させて除去した後、残留物をカラム分離して精製する段階。

【0041】より具体的には、上記段階(1)で使用される脂肪族アミンはC₁₀₋₃₂の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか含有しないアルキル基を有する1次アミンであって、具体例としては、デシルア

15

ミン、ウンデシルアミン、ドデシルアミン、トリデシルアミン、テトラデシルアミン、ヘキサデシルアミン、オクタデシルアミン、オレイルアミン及びトコシルアミンを含む。

【0042】また、段階(1)における反応は20～100℃で可能であるが、50℃未満では反応速度が遅く、90℃を超える場合には副産物として3次アミンが生成されるので、好ましくは50～90℃である。こうして生成された一般式(II)の2次アミン誘導体は、反応終了後、エタノールで再結晶して得る。

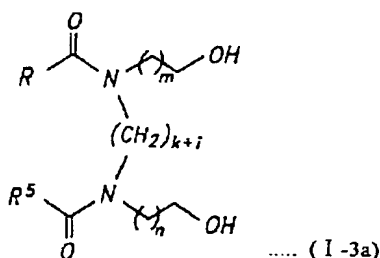


(但し、式中、 R^1 は上記一般式(I-2a)で定義した通りであり、 A^1 は、Hである場合を除いて、上記一般式(I)で定義した通りである)で表される化合物

は、(4)上記段階(3)で精製したアミド系化合物(I-2a)をリン酸化又は硫酸化させた後、(5)上記段階(4)で得られた化合物をアルカリ又は塩基で中和することにより製造することができる。

【0045】下記の一般式(I-3a)

【化30】



(但し、式中、 R 及び R^5 は各々 C_{9-31} の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基であって、互いに同じであるか若しくは異なるものであり、 m は1～3の整数であり、 $k+i$ は2～6の整数であり、 n は m と同一の整数である)で表される化合物は、一般式(I)において、 R が C_{9-31} の飽和又は不飽和アルキル基であり、 X はその R^2 、 R^3 及び R^4 の全てがHであるヒドロキシルアルキル基であり、 Y はその j が0であって n が X の m と同一の整数の置換基であり、 A^3 がHである化合物であって、下記の段階を含む工程により製造することができる。

【0046】(1)エタノール中で、エタノールアミン、3-アミノ-1-プロパノール及び4-アミノブタノール等の1次アミノアルコールと、 C_{2-6} のアルキルジハロゲン化合物とを反応させて、下記一般式(III)

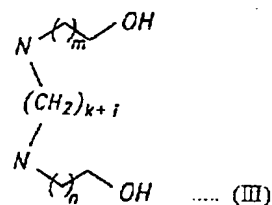
【化31】

16

【0043】化合物(I-2a)は、段階(1)で得られた中間体(II)と無水2-ドデセン-1-イルコハク酸を3～6時間激しく攪拌することにより製造することができる。段階(2)における反応は10～80℃で可能であるが、20℃未満では反応速度が遅く、50℃を超える場合には副産物が生成されるので、好ましくは20～50℃がよい。

【0044】また、下記一般式(I-2b)

【化29】



(但し、式中、 m 、 n 及び $k+i$ は各々上記一般式(I-3a)で定義した通りである)で表示される2次アミノアルコール誘導体を得る段階、

【0047】(2)アルカリ触媒の存在下に、上記段階(I)で得られた2次アミノアルコール誘導体とC

10-32の脂肪酸クロライドとを反応させて、ジアミド系化合物を得る段階、及び(3)上記段階(2)で得られたジアミド系化合物をクロロホルム又はジクロロメタン等の有機溶媒に溶解させた後、濾過して不溶性物質を除去し、次いでアセトン、クロロホルム/アセトン又はクロロホルム/ヘキサン等の有機溶媒で再結晶して精製する段階。

【0048】より具体的には、上記段階(1)において、 C_{1-5} の飽和鎖を有している1次アミノアルコールを使用することができる。また、段階(1)での反応は、アルキルジハロゲン化合物1モルに対して1次アミノアルコール6～10モルのモル比で実施することが好ましい。6モル未満のモル比では、収率が低下し、3級アミン等の副産物が生成される。

【0049】また、段階(1)における反応は、0～80℃で可能であるが、40℃未満では、反応速度が遅く、80℃を超過する場合、副産物として3次アミンが生成されるので、好ましくは、40～80℃が好ましい。こうして生成された一般式(III)の2次アミノアルコール誘導体は、溶媒及び未反応1次アミノアルコールを真空蒸発させて除去した後、エタノール/クロロホルム/ヘキサンで再結晶して得る。

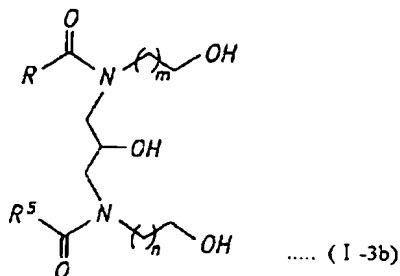
【0050】化合物(I-3a)は、段階(1)で得ら

れた中間体(III)とC₁₀₋₃₂の脂肪酸クロライドとを、精製水とジオキサンの混合溶媒中でアルカリ触媒の存在下に2~5時間激しく攪拌することにより製造することができる。

【0051】段階(2)における反応は0~40℃、好ましくは10~30℃で実施するのがよい。また、反応溶媒としては、精製水又は他の極性溶媒を使用することができ、極性溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド及びジメチルスルホキシドを含む。これらの中、ジオキサンとテトラヒドロフランを適当に使用することができる。更に、段階(2)の反応で使用されるアルカリ触媒としては、酸化マグネシウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムを例示することができる。

【0052】また、下記一般式(I-3b)

【化32】

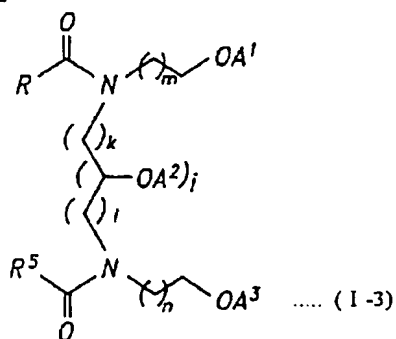


(但し、式中、R、R⁵、m及びnは上記一般式(I-3a)で定義した通りである)で表される化合物は、上記化合物(I-3a)と類似する構造を有し、アルキルジハロゲン化合物の代わりに1,3-ジクロロ-2-ヒドロキシプロパンやエピクロロヒドリンを使用すること以外は、上記化合物(I-3a)の製造方法と同様の方法で製造することができる。

【0053】また、上記化合物(I-3a)又は(I-3b)をリン酸化又は硫酸化させた後、アルカリ又は塩基で中和することにより、化合物(I-3a)又は(I-3b)における1つ以上の水酸基がリン酸化又は硫酸化されたセラミド類似化合物を得ることができる。

【0054】要約すると、下記の一般式(I-3)

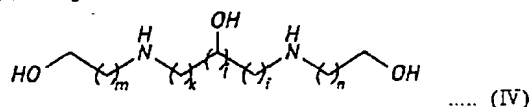
【化33】



〔但し、式中、R及びR⁵は各々C₉₋₃₁の直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和、水酸基を含有するか、含有しないアルキル基であって、互いに同じであるか若しくは異なるものであり、A¹、A²、A³、i、j、k、m及びnは各々上記一般式(I)で定義した通りである〕で表される化合物は、下記の段階を含む工程により製造することができる。

【0055】(1)エタノール中で、エタノールアミン、3-アミノ-1-プロパノール及び4-アミノブタノール等の1次アミノアルコールと、ジハロ化合物又はモノハロエポキシ化合物とを反応させて、下記一般式(IV)

【化34】



(但し、式中、i、j、k、m及びnは各々上記一般式(I-3)で定義した通りである)で表示される2次アミノアルコール誘導体を得る段階、

【0056】(2)触媒としてアルカリ又は有機塩基の存在下に、上記段階(1)で得られた2次アミノアルコール誘導体とC₁₀₋₃₂の脂肪酸クロライドとを反応させて、ジアミド系化合物を得る段階、(3)上記段階

(2)で得られたジアミド系化合物を有機溶媒に溶解させた後、濾過して不溶性物質を除去し、次いでアセトン、クロロホルム/アセトン又はクロロホルム/ヘキサン等の有機溶媒で再結晶して精製する段階、

【0057】(4)上記段階(3)で精製したアミド系又はジアミド系化合物をリン酸化又は硫酸化させる段階、及び(5)上記段階(4)で得られた化合物をアルカリ又は塩基で中和する段階。

【0058】より具体的には、上記段階(1)で使用されるジハロ化合物としては、1,3-ジクロロ-2-プロパノール、1,3-ジフロモ-1-プロパノール、1,2-ジクロロエタン及び1,2-ジプロモエタンを含む。また、モノハロエポキシ化合物としては、エピクロロヒドリン、エビプロモヒドリン、3,4-エポキシ-1-クロロブタン、3,4-エポキシ-1-プロモブタン、4,5-エポキシ-1-クロロペンタン及び4,5-エポキシ-1-プロモペンタンを含む。

【0059】また、段階(2)においての反応に使用されるアルカリ触媒としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム等を使用することができ、有機塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等を使用することができる。

【0060】段階(3)における有機溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール

ル等のアルコール系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒や、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒が含まれる。

【0061】上記段階(4)におけるリン酸化試薬としてはオキシ塩化リン又は無水リン酸等を使用することができ、硫酸化試薬としては塩化スルホン酸又は三酸化硫酸等を使用することができる。

【0062】また、段階(5)における中和剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、酸化カルシウム及び酸化マグネシウム等のアルカリ又は金属酸化物や、リシン、アルギニン及びヒスチジン等の塩基性アミノ酸や、トリエタノールアミン等のアミン又はアンモニウム、ポリクアタニウム-4、ポリクアタニウム-6、ポリクアタニウム-7、ポリクアタニウム-10、ポリクアタニウム-11、ポリクアタニウム-16等の陽イオン性ポリマーや、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロライド及びステアリルジメチルベンジルアンモニウムクロライド等の陽イオン性界面活性剤等を使用することができる。

【0063】化合物(I-1)乃至(I-3)のような本発明のセラミド類似化合物は、2つの長鎖のアルキル基と主鎖に結合されたアミド基及び水酸基により角質層に強い親和性を示す。これらの化合物は、角質層の細胞間脂質と一緒にラメラ構造を一層稠密にして水分維持機能を増加させる。特に、化合物(I-1b)、(I-2b)及び(I-3)のように、リン酸基又は硫酸基を有しているセラミド類似化合物は、イオン性を示し、このイオン性によって天然セラミドより溶解性に優れ、皮膚の角質層内へ容易に吸収されることができる。また、一旦角質層に吸収された化合物は、酵素により分解されてリン酸基又は硫酸基を脱離させることになる。分解された化合物は、分解されない化合物に比べて溶解度が低いため、多様な脂質と一緒にラメラ構造内で安定化することができる。

【0064】従って、本発明のセラミド類似化合物は、化粧料の活性成分として有用であり、本発明は、これらの化合物を含有することにより、保湿力、皮膚弾力及び回復力を増加させることができ、これにより、皮膚老化を効果的に遅延させることができる化粧料組成物を提供することができる。

【0065】本発明のセラミド類似化合物は、化粧料等の皮膚外用剤として剤形化されることができ、組成物の総重量に対して0.001~20重量%、好ましくは、0.1~10重量%の範囲内で剤形によって適宜に配合して使用することができる。本発明によるセラミド類似化合物を含有する組成物は、皮膚外用剤としてその剤形において特に限定されなく、具体的には、柔軟化粧水、収斂化粧水、栄養化粧水、栄養クリーム、マッサージク

リーム、エッセンス、アイエッセンス、アイクリーム、クレンジングクリーム、クレンジングフォーム、クレンジングウォーター、パック又はパウダーとして剤形化されることができる。

【0066】

【発明の実施の形態】以下、実施例及び試験例により本発明をより詳しく説明する。しかし、これらの実施例及び試験例は、本発明を例示するものに過ぎないし、本発明の範囲を限定するものではない。

10 【0067】実施例1 [N-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル-n-ヘキサデシルアミンの製造]
1リットルの丸底フラスコにヘキサデシルアミン48.2gとエタノール700mlを入れ、攪拌した。混合物を加熱下に還流させた後、2-(2-クロロエトキシ)エタノール11mlを徐々に加えた。混合物を3時間攪拌した後、室温に冷却した。混合物にKOH/エタノール溶液を加え、生成された固体を濾過して除去した。濾液を減圧下に濃縮した後、エタノールで再結晶して白色粉末24.1g(収率:70%)を取得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表1に示す。

20 【0068】実施例2 [N-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル-n-オレイルアミンの製造]
実施例1のヘキサデシルアミンに代えてオレイルアミン53.5gを用いた以外は、実施例1と同様の方法で実施して白色粉末22.0g(収率:59%)を取得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表1に示す。

30 【0069】実施例3 [N-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル-n-オクタデシルアミンの製造]
実施例1のヘキサデシルアミンに代えてオクタデシルアミン53.9gを用いた以外は、実施例1と同様の方法で実施して白色粉末26.2g(収率:70%)を取得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表1に示す。

40 【0070】実施例4 [N-ヘキサデシル-N-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルヘキサデカンアミドの製造]
還流冷却器が設けられた250mlのフラスコに、メチルパルミテート14.3gと実施例1で製造したN-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル-n-ヘキサデシルアミン16.5gを加えて溶解させた後、炭酸ナトリウム2.6gを加え、120℃で3時間激しく攪拌した。反応終了後、室温に冷却し、クロロホルム100mlを加えて溶解させた。沈殿物を除去し、減圧下に溶媒を蒸発させた。生成された固体をヘキサンで再結晶して白色粉末23.2g(収率:82%)を取得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表1に示す。

50 【0071】実施例5 [N-オレイル-N-(2-ヒド

ロキシエトキシ) エチルヘキサデカンアミドの製造]

実施例4のN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-ヘキサデシルアミンに代えて実施例2で製造したN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-オレイルアミン17gを用いた以外は、実施例4と同様の方法で実施して白色粉末22.6g(収率:73%)を収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表1に示す。

【0072】実施例6 [N-オクタデシル-N-(2-ヒドロキシエトキシ) エチルヘキサデカンアミドの製造]

実施例4のN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-ヘキサデシルアミンに代えて実施例3で製造したN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-オクタデシルアミン17.2gを用いた以外は、実施例4と同様の方法で実施して白色粉末24.2g(収率:78%)を収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表1に示す。

【0073】実施例7 [N-ヘキサデシル-N-(2-ヒドロキシエトキシ) エチルテトラデカンアミドの製造]

実施例4のメチルパルミテートに代えてメチルミリステート13.3gを用いた以外は、実施例4と同様の方法で実施して白色粉末20.5g(収率:76%)を収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表1に示す。

【0074】実施例8 [N-ヘキサデシル-N-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル]-3-(2-ドデセン-1-イル) カルボキシアミドプロピオン酸の製造]
250mlのフラスコ中に、実施例1で製造したN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-ヘキサデシルアミン16.5gと無水2-ドデセン-1-イルコハク酸14.6gとを仕込み、そこにクロロホルム120mlを加えた後、混合物を40℃まで加温して溶解した。同温度で4時間攪拌した後、減圧下に溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲルカラム分離して浅い黄色の粉末18.1g(収率:61%)を収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表1に示す。

【0075】実施例9 [N-オレイル-N-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル]-3-(2-ドデセン-1-イル) カルボキシアミドプロピオン酸の製造]

実施例8のN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-ヘキサデシルアミンに代えて実施例2で製造したN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-オレイルアミン17gを用いた以外は、実施例8と同様の方法で実施して浅い黄色の粉末18.6g(収率:60%)を収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表1に示す。

【0076】実施例10 [N-オクタデシル-N-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル]-3-(2-ドデセン-1-イル) カルボキシアミドプロピオン酸の製造]

実施例8のN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-ヘキサデシルアミンに代えて実施例3で製造したN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-オクタデシルアミン17.2gを用いた以外は、実施例8と同様の方法で実施して浅い黄色の粉末20.3g(収率:65%)を収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表1に示す。

【0077】実施例11 [N-テトラデシル-N-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル]-3-(2-ドデセン-1-イル) カルボキシアミドプロピオン酸の製造]

実施例1のヘキサデシルアミンに代えてテトラデシルアミン42.6gを用いた以外は、実施例1と同様の方法で実施してN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-テトラデシルアミン22.4gを収得した。実施例8のN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-ヘキサデシルアミンに代えて上記で製造したN-(2-ヒドロキシエトキシ) エチル-n-テトラデシルアミン17gを用いた以外は、実施例8と同様の方法で実施して浅い黄色の粉末17.2gを収得し(収率:59%)、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表1に示す。

【0078】

【表1】

| 化合物 | ¹ H-NMR(δ, ppm) | IR(cm ⁻¹) | ¹³ C-NMR(ppm) |
|-------------|----------------------------|---|--------------------------|
| 實 施 例 | 1 | 0.9(3H, t), 1.2(28H, s), 2.6(2H, m), 2.8(2H, t), 3.5(6H, m). | 3342, 2918 1472 |
| | 2 | 0.9(3H, t), 1.2(24H, s), 2.0(4H, m), 2.5(2H, m), 2.8(2H, t), 3.5(6H, m), 5.3(2H, m) | 3340, 2915 1650, 1465 |
| | 3 | 0.9(3H, t), 1.2(32H, s), 2.6(2H, m), 2.8(2H, t), 3.5(6H, m) | 3342, 2916 1472 |
| | 4 | 0.9(6H, t), 1.2(54H, s), 2.3(2H, m), 3.2(2H, m), 3.3~3.6(8H, m) | 3290, 2915 1470, 1618 |
| | 5 | 0.9(6H, t), 1.2(50H, s), 2.1(4H, m), 2.3(2H, m), 3.2(2H, m), 3.3~3.6(8H, m) 5.3(2H, m) | 3295, 2914 1472, 1620 |
| | 6 | 0.9(6H, t), 1.2(58H, s), 2.3(2H, m), 3.2(2H, m), 3.3~3.7(8H, m) | 3300, 2918 1468, 1615 |
| | 7 | 0.9(6H, t), 1.2(50H, s), 2.4(2H, m), 3.2(2H, m), 3.4~3.6(6H, m) | 3300, 2917 1469, 1620 |
| | 8 | 0.9(6H, t), 1.2(42H, s), 2.1~2.4(6H, br), 2.7(1H, m), 3.0~3.2(4H, br), 3.5(6H, m) 5.3(2H, m) | 3294, 2917 1470, 1618 |
| | 9 | 0.9(6H, t), 1.2(38H, s), 2.2~2.4(10H, br), 2.6(1H, m), 3.1(2H, m), 3.2~3.6(8H, br) 5.3(4H, m) | 3295, 2915 1471, 1620 |
| | 10 | 0.9(6H, t), 1.2(46H, s), 2.2~2.4(6H, m), 2.6(1H, m), 3.1~3.3(4H, br), 3.5(6H, m) 5.3(2H, m) | 3299, 2918 1465, 1616 |
| | 11 | 0.9(6H, t), 1.2(38H, s), 2.1~2.4(6H, br), 2.6(1H, m), 3.0~3.3(4H, br), 3.6(6H, m), 5.4(2H, m) | 3303, 2917 1466, 1621 |

【0079】実施例12 [N-(2-ヒドロキシプロパ 30

ン)-N-ヘキサデシルアミンの製造]
1リットルの丸底フラスコにヘキサデシルアミン48.
2gとエタノール700mlとを入れ、攪拌した。ここ
に、1-クロロ-2-プロパノール18.9gを40℃
で徐々に加えた。同温度で3時間攪拌した後、ここにK
OH/エタノール溶液を加えて個体を生成し、この固体
を濾過して除去した。濾液を減圧下に濃縮した後、エタ
ノールで再結晶して白色粉末36g(収率:60%)を
取得し、IR及びNMR分析により標題化合物であるこ
とを確認した。その結果を表2に示す。

【0080】実施例13 [N-(2-メチル-2-ヒド
ロキシプロパン)-N-ヘキサデシルアミンの製造]
実施例12の1-クロロ-2-プロパノールに代えて1
-クロロ-2-メチル-2-プロパノール22.6gを
用いた以外は、実施例12と同様の方法で実施して白色
粉末48.3gを取得し(収率:77%)、IR及びN
MR分析により標題化合物であることを確認した。その
結果を表2に示す。

【0081】実施例14 [N-(2-エトキシ-2-ヒ
ドロキシエタン)-N-ヘキサデシルアミンの製造]

実施例12の1-クロロ-2-プロパノールに代えて1
-クロロ-2-エトキシ-2-エタノール23.2gを
用いた以外は、実施例12と同様の方法で実施して白色
粉末45.6g(収率:69%)を取得し、IR及びN
MR分析により標題化合物であることを確認した。その
結果を表2に示す。

【0082】実施例15 [N-(2-ヒドロキシプロパ
ン)-N-オレイルアミンの製造]

実施例12のヘキサデシルアミンに代えてオレイルアミ
ン53.5gを用いた以外は、実施例12と同様の方法
40 で実施して白色粉末35.2g(収率:78%)を取得
し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを
確認した。その結果を表2に示す。

【0083】実施例16 [N-(2-メチル-2-ヒド
ロキシプロパン)-N-オレイルアミンの製造]

実施例13のヘキサデシルアミンに代えてオレイルアミ
ン53.5gを用いた以外は、実施例13と同様の方法
で実施して白色粉末35.2g(収率:78%)を取得
し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを
確認した。その結果を表2に示す。

【0084】実施例17 [N-ヘキサデシル-N-(2

ーヒドロキシプロパン) ヘキサデカンアミドの製造]
 還流冷却器が設けられた250mlのフラスコに、メチル
 パルミテート14.3gと実施例12で製造したN-
 (2-ヒドロキシプロパン)-N-ヘキサデシルアミン
 16gを加えて溶融させた後、炭酸ナトリウム2.6g
 を加え、120℃で3時間激しく攪拌した。反応終了
 後、室温に冷却し、クロロホルム100mlを加えた。
 沈殿物を除去し、減圧下に溶媒を蒸発させた。生成され
 た固体をヘキサンで再結晶して白色粉末21.6g(収
 率:80%)を収得し、IR及びNMR分析により標題
 化合物であることを確認した。その結果を表2に示す。

【0085】実施例18〔N-ヘキサデシル-N-(2-
 メチル-2-ヒドロキシプロパン)ヘキサデカンアミ
 ドの製造]

メチルパルミテート14.9gと実施例13で製造した
 N-(2-メチル-2-ヒドロキシプロパン)-N-ヘ
 キサデシルアミン15.7gを用いた以外は、実施例1
 7と同様の方法で実施して白色粉末24.6g(収率:
 87%)を収得し、IR及びNMR分析により標題化
 合物であることを確認した。その結果を表2に示す。

【0086】実施例19〔N-ヘキサデシル-N-(2-
 エトキシ-2-ヒドロキシエタン)ヘキサデカンアミ
 ドの製造]

メチルパルミテート14.9gと実施例14で製造した
 N-(2-エトキシ-2-ヒドロキシエタン)-N-ヘ
 キサデシルアミン16.5gを用いた以外は、実施例1
 7と同様の方法で実施して白色粉末24.2g(収率:
 83%)を収得し、IR及びNMR分析により標題化
 合物であることを確認した。その結果を表2に示す。

【0087】実施例20〔N-オレイル-N-(2-ヒ
 ドロキシプロパン)ヘキサデカンアミドの製造]

メチルパルミテート14.9gと実施例15で製造した
 N-(2-ヒドロキシプロパン)-N-オレイルアミン
 16.3gを用いた以外は、実施例17と同様の方法で
 実施して白色粉末21.6g(収率:78%)を収得
 し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを
 確認した。その結果を表2に示す。

【0088】実施例21〔N-オレイル-N-(2-メ
 チル-ヒドロキシプロパン)ヘキサデカンアミドの製
 造]

メチルパルミテート14.9gと実施例16で製造した
 N-(2-メチル-2-ヒドロキシプロパン)-N-オ
 レイルアミン17gを用いた以外は、実施例17と同様
 の方法で実施して白色粉末21g(収率:71%)を収
 得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを
 確認した。その結果を表2に示す。

【0089】実施例22〔(N-ヘキサデシル-N-パ
 ルミトイル)-1-アミノプロパン-2-リン酸ナトリ
 ウムの製造]

実施例17で製造したN-ヘキサデシル-N-(2-ヒ
 25

ドロキシプロパン)ヘキサデカンアミド5.38gとリ
 ン酸1.15gとをジオキサン100mlに加えた後、
 室温で1時間攪拌した。ここに、五酸化リン2.0gを
 加え、5時間加熱下に還流した。反応終了後、室温に冷
 却し、40%のNaOH水溶液3.8mlを加えた。反
 応混合液を減圧下に蒸発させて溶媒を除去した後、エタ
 ノールを加え、これにより生成された沈殿物を濾過によ
 り除去した。濾液を減圧下に濃縮した後、シリカゲルカ
 ラム分離して標題化合物4.1g(収率:66%)を収
 得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを
 確認した。その結果を表2に示す。

【0090】実施例23〔(N-ヘキサデシル-N-パ
 ルミトイル)-1-アミノ-2-メチルプロパン-2-
 リン酸ナトリウムの製造]

実施例22のN-ヘキサデシル-N-(2-ヒドロキシ
 プロパン)ヘキサデカンアミドに代えて実施例18で製
 造したN-ヘキサデシル-N-(2-メチル-2-ヒド
 ロキシプロパン)ヘキサデカンアミド5.7gを用いた
 以外は、実施例22と同様の方法でリン酸化することに
 より、標題化合物4.3gを収得し(収率:64%)、
 IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認
 した。その結果を表2に示す。

【0091】実施例24〔(N-ヘキサデシル-N-パ
 ルミトイル)-1-アミノ-2-エトキシエタン-2-
 リン酸ナトリウムの製造]

実施例22のN-ヘキサデシル-N-(2-ヒドロキシ
 プロパン)ヘキサデカンアミドに代えて実施例19で製
 造したN-ヘキサデシル-N-(2-エトキシ-2-ヒ
 ドロキシエタン)ヘキサデカンアミド5.8gを用いた
 以外は、実施例22と同様の方法でリン酸化することに
 より、標題化合物4.4g(収率:64%)を収得し、
 IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認
 した。その結果を表2に示す。

【0092】実施例25〔(N-オレイル-N-パルミ
 トイル)-1-アミノプロパン-2-硫酸ナトリウムの
 製造]

実施例20で製造したN-オレイル-N-(2-ヒドロ
 キシプロパン)ヘキサデカンアミド5.8gをジオキサ
 ン100mlに加えて攪拌した後、ここに、塩化スルホ
 ン酸1.3gを10~15℃で徐々に滴加した。滴加完
 了後、室温で2時間攪拌した。反応終了後、40%のN
 aOH水溶液3.0mlを加えた。反応混合液を減圧下
 に蒸発させて溶媒を除去した後、エタノールを加え、こ
 うして生成された沈殿物を濾過して除去した。濾液を減
 圧下に濃縮した後、シリカゲルカラム分離して標題化
 合物4.9g(収率:72%)を収得し、IR及びNMR
 分析により標題化合物であることを確認した。その結果
 を表2に示す。

【0093】実施例26〔(N-オレイル-N-パルミ
 トイル)-1-アミノ-2-メチルプロパン-2-硫酸

ナトリウムの製造]

実施例25のN-オレイル-N-(2-ヒドロキシプロパン)ヘキサデカンアミドに代えて実施例21で製造したN-オレイル-N-(2-メチル-2-ヒドロキシプロパン)ヘキサデカンアミド5.9gを用いた以外は、実施例25と同様の方法で硫酸化することにより、標題

化合物5.1g(収率:73%)を収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表2に示す。

【0094】

【表2】

| 化合物 | ¹ H-NMR(δ, ppm) | IR (cm ⁻¹) | ¹³ C-NMR (ppm) |
|-----|---|--------------------------------------|------------------------------|
| 12 | 0.9(3H, s), 1.1(31H, s), 3.0(2H, m), 3.4(2H, d), 3.6(1H, m) | 3342, 2916, 1471 | |
| 13 | 0.9(3H, s), 1.2(34H, s), 3.1(4H, m) | 3340, 2915, 1467 | |
| 14 | 0.9(3H, s), 1.1(28H, s), 3.1(4H, m), 3.3~3.5(6H, br) | 3342, 2918, 1472 | |
| 15 | 0.9(3H, s), 1.2(23H, s), 2.1(4H, m), 3.1(2H, m), 3.4(2H, d), 3.6(1H, m), 5.3(2H, t) | 3338, 2918, 1470 | 129~131 (C=C) |
| 16 | 0.9(3H, s), 1.2(34H, s), 3.1(4H, m) | 3339, 2916, 1472 | 129~131 (C=C) |
| 17 | 0.9(6H, s), 1.2(57H, s), 2.4(2H, m), 3.0(2H, m), 3.4(2H, d), 3.7(1H, m) | 3300, 2918, 1472 1615 | 180 |
| 18 | 0.9(6H, s), 1.2(60H, s), 2.4(2H, m), 3.1(4H, m) | 3300, 2918, 1472 1620 | 180 |
| 19 | 0.9(6H, s), 1.2(54H, s), 2.3(2H, m), 3.1(4H, m), 3.6(6H, d) | 3300, 2918, 1472 1620 | 181 |
| 20 | 0.9(6H, s), 1.2(50H, s), 2.2(4H, m), 2.7(2H, m), 3.1(2H, m), 3.4(2H, d), 3.6(1H, m), 5.4(2H, m) | 3300, 2918, 1472 1620 | 181 129~131 (C=C) |
| 21 | 0.9(6H, s), 1.2(54H, s), 2.3(2H, m), 3.1(4H, m), 3.6(6H, d) | 3300, 2918, 1472 1620 | 181 129~131 (C=C) |
| 22 | 0.9(6H, s), 1.2(57H, s), 2.4(2H, m), 3.1(2H, m), 3.4(2H, d), 3.7(1H, m) | 3300, 2917, 1471 1615, 1371, 1175 | 180 |
| 23 | 0.9(6H, s), 1.2(60H, s), 2.4(2H, m), 3.1(4H, m) | 3300, 2918, 1472 1621, 1373, 1174 | 180 |
| 24 | 0.9(6H, s), 1.2(54H, s), 2.3(2H, m), 3.1(4H, m), 3.7(6H, d) | 3298, 2917, 1470 1620, 1373, 1175 | 181 |
| 25 | 0.9(6H, s), 1.2(57H, s), 2.4(2H, m), 3.1(2H, m), 3.4(2H, d), 3.7(1H, m) | 3300, 2917, 1471 1617 | 180 |
| 26 | 0.9(6H, s), 1.2(60H, s), 2.4(2H, m), 3.1(4H, m) | 3300, 2918, 1472 1619 | 181 |

【0095】実施例27 1, 2-ビス(N-(2-ヒドロキシエチル)-パルミトイルアミノ)エタンの製造

還流冷却器が取り付けられた500mlの丸底フラスコに、エタノールアミン48.9gとエタノール200mlを加えてよく混合した後、1, 2-ジブプロモエタン18.8gを1時間にかけて滴加した。4時間還流させた後、室温に冷却した。ここに、10%のKOH/エタノール溶液56gを加え、これにより生成された固体を濾過して除去した。濾液を減圧下に蒸発させて、溶媒及び

未反応エタノールアミンを除去した後、残留物にエタノールとクロロホルム及びヘキサンを加えて結晶を析出した。濾過した後、減圧下に乾燥してN, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-1, 2-ジアミノエタン13.1gを得た。

【0096】他の500mlの丸底フラスコに、酸化マグネシウム4.0gと精製水80gとを入れ、攪拌して混合した。ここに、上で製造したN, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-1, 2-ジアミノエタン7.3gを加えた後、1, 4-ジオキサン250mlを加えた。

室温で激しく攪拌しつつ、パルミトイルクロライド27.5gを1時間かけて滴加した。更に2時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液をクロロホルム200mlと混合した後、精製水200mlで2回洗浄した。

【0097】有機層を冷却して固体を生成し、この固体を濾過して回収した。回収した固体を乾燥した後、クロロホルム/アセトンとクロロホルム/ヘキサンで再結晶して白色粉末24.3gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表3に示す。

【0098】実施例28 {1, 2-ビス [N-(2-ヒドロキシエチル)-ラウロイルアミノ] エタンの製造} 500mlの丸底フラスコに、酸化マグネシウム4.0gと精製水80gを入れ、攪拌して混合した。ここに、実施例27で製造したN, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-1, 2-ジアミノエタン7.3gを加えた後、1, 4-ジオキサン250mlを加えた。室温で激しく攪拌しつつ、ラウロイルクロライド21.3gを1時間かけて滴加した。更に2時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液をクロロホルム200mlと混合した後、精製水200mlで2回洗浄した。有機層を冷却して生成された固体は、濾過して回収した。回収した固体を乾燥した後、アセトンで再結晶して白色粉末19.5gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表3に示す。

【0099】実施例29 {1, 2-ビス [N-(2-ヒドロキシエチル)-オレオイルアミノ] エタンの製造} 実施例28のラウロイルクロライドに代えてオレオイルクロライド29.3gを用いた以外は、実施例28と同様の方法で実施して白色粉末27.2gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表3に示す。

【0100】実施例30 [N, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-N-パルミトイル-N'-オレオイル-1, 2-ジアミノエタンの製造] 500mlの丸底フラスコに、酸化マグネシウム4.0gと精製水80gを入れ、攪拌して混合した。ここに、実施例27で製造したN, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-1, 2-ジアミノエタン7.3gを加えた後、1, 4-ジオキサン250mlを加えた。室温で激しく攪拌しつつ、パルミトイルクロライド13.4gを1時間かけて滴加した。更に10℃で2時間攪拌した後、オレオイルクロライド14.7gを1時間に掛けて滴加した。更に2時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液をクロロホルム200mlと混合した後、精製水200mlで2回洗浄した。有機層を冷却して生成された固体は、濾過して回収した。回収した固体を乾燥した後、アセトンで再結晶して白色粉末26.5gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表3に示す。

【0101】実施例31 {1, 2-ビス [N-(3-ヒドロキシプロピル)-パルミトイルアミノ] エタンの製造}

実施例27のエタノールアミンに代えて3-アミノプロパン60.1gを用いた以外は、実施例27と同様の方法で実施してN, N'-ビス(3-ヒドロキシプロピル)-1, 2-ジアミノエタン13.2gを収得した。次いで、上で得られたN, N'-ビス(3-ヒドロキシプロピル)-1, 2-ジアミノエタン8.8gを用いた以外は、実施例27と同様の方法で実施して白色粉末23.7gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表3に示す。

【0102】実施例32 {1, 2-ビス [N-(4-ヒドロキシブチル)-パルミトイルアミノ] エタンの製造}

実施例27のエタノールアミンに代えて4-アミノブタノール71.3gを用いて実施例27と同様の方法で実施し、N, N'-ビス(4-ヒドロキシブチル)-1, 2-ジアミノエタン10.5gを収得した。次いで、上記で得られたN, N'-ビス(4-ヒドロキシブチル)-1, 2-ジアミノエタン9.9gを用いた以外は、実施例27と同様の方法で実施して白色粉末25.3gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表3に示す。

【0103】実施例33 {1, 3-ビス [N-(2-ヒドロキシエチル)-パルミトイルアミノ] プロパンの製造}

実施例27の1, 2-ジブromoエタンに代えて1, 3-ジブromoプロパン18.8gを用いた以外は、実施例27と同様の方法で実施してN, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-ジアミノプロパン13.8gを収得した。次いで、上記で得られたN, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-ジアミノプロパン7.6gを用いた以外は、実施例27と同様の方法で実施して白色粉末23.1gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表3に示す。

【0104】実施例34 {1, 3-ビス [N-(2-ヒドロキシエチル)-オレオイルアミノ] プロパンの製造}

実施例33で得られたN, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-ジアミノプロパン7.3gと、実施例33のパルミトイルクロライドに代えてオレオイルクロライド20.9gとを用いた以外は、実施例33と同様の方法で実施して白色粉末26.7gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表3に示す。

【0105】実施例35 {1, 4-ビス [N-(2-ヒドロキシエチル)-パルミトイルアミノ] ブタンの製造}

31

エタノールアミン60.1gと実施例27の1, 2-ジブロモエタンに代えて1, 4-ジブロモブタン18.8gとを用いた以外は、実施例27と同様の方法で実施してN, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-1, 4-ジアミノブタン13.2gを収得した。次いで、上記で得られたN, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-

32

1, 4-ジアミノブタン8.8gを用いた以外は、実施例27と同様の方法で実施して白色粉末23.0gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表3に示す。

【0106】

【表3】

| 化合物 | ¹ H-NMR(δ, ppm) | IR (cm ⁻¹ ; C=O) | ¹³ C-NMR (ppm; C=O) |
|-----|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| 27 | 0.9(6H, t), 1.2(48H, s), 1.5(4H, m), 2.3(4H, m), 3.2(8H, m), 3.5(4H, m) | 1620 | 171 |
| 28 | 0.9(6H, t), 1.2(32H, s), 1.5(4H, m), 2.3(4H, m), 3.2(8H, m), 3.6(4H, m) | 1630 | 172 |
| 29 | 0.9(6H, t), 1.2(40H, s), 1.6(4H, m), 2.0(8H, m), 2.3(4H, m), 3.2(8H, m), 3.6(4H, m), 5.3(4H, m) | 1625 | 172 |
| 30 | 0.9(6H, t), 1.2(44H, s), 1.6(8H, m), 2.0(4H, m), 2.3(4H, m), 3.4(4H, m), 3.6(4H, m), 5.3(2H, m) | 1625 | 171 |
| 31 | 0.9(6H, t), 1.2(48H, s), 1.6(8H, m), 2.3(4H, m), 3.2(8H, m), 3.6(4H, m) | 1630 | 172 |
| 32 | 0.9(6H, t), 1.2(48H, s), 1.6(12H, m), 2.3(4H, m), 3.2(8H, m), 3.6(4H, m) | 1630 | 172 |
| 33 | 0.9(6H, t), 1.2(40H, s), 1.6(4H, m), 2.0(8H, m), 2.3(4H, m), 3.2(8H, m), 3.6(4H, m), 5.3(4H, m) | 1625 | 172 |
| 34 | 0.9(6H, t), 1.2(42H, s), 1.6(4H, m), 2.0(8H, m), 2.3(4H, m), 3.2(8H, m), 3.6(4H, m), 5.3(4H, m) | 1630 | 172 |
| 35 | 0.9(6H, t), 1.2(48H, s), 1.6(8H, m), 2.3(4H, m), 3.2(8H, m), 3.6(4H, m) | 1630 | 172 |

【0107】実施例36 1, 3-ビス[N-(2-ヒドロキシエチル)-パルミトイルアミノ]-2-ヒドロキシプロパンの製造

実施例27の1, 2-ジブロモエタンに代えて1, 3-ジクロロ-2-ヒドロキシプロパン12.9gを用いた以外は、実施例27と同様の方法で実施してN, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシ-1, 3-プロパンジアミン13.1gを得た。

【0108】次いで、他の500mlの丸底フラスコに、酸化マグネシウム4.0gと精製水80gを入れ、攪拌して混合した。ここに、上記で得られたN, N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシ-1, 3-プロパンジアミン8.9gを加えた後、1, 4-ジオキサン250mlを加えた。室温で激しく攪拌しながら、1時間にかけてパルミトイルクロライド26.8gを滴加した。更に2時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液をクロロホルム200mlと混合した後、精製水200mlで2回洗浄した。有機層を冷却して生成された固体は、濾過して回収した。回収した固体を乾燥した後、アセトンで再結晶して白色粉末24.3gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表4に示す。

【0109】実施例37 1, 3-ビス[N-(2-ヒドロキシエチル)-ラウロイルアミノ]-2-ヒドロキシプロパンの製造

実施例36のパルミトイルクロライドに代えてラウロイルクロライド21.3gを用いた以外は、実施例36と同様の方法で実施して白色粉末19.5gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表4に示す。

【0110】実施例38 1, 3-ビス[N-(2-ヒドロキシエチル)-オレオイルアミノ]-2-ヒドロキシプロパンの製造

実施例36のパルミトイルクロライドに代えてオレオイルクロライド29.3gを用いた以外は、実施例36と同様の方法で実施して白色粉末27.2gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表4に示す。

【0111】実施例39 [N, N'-ビス(3-ヒドロキシプロピル)-N-パルミトイル-N'-オレオイル-1, 3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンの製造] 還流冷却器が取り付けられた500mlの丸底フラスコに、3-アミノ-1-プロパノール59.0gとエタノール200mlとを加えてよく混合した後、エピクロロヒドリン9.3gを1時間にかけて滴加した。4時間還流させた後、室温に冷却し、KOH/エタノール溶液を加えて固体を生成し、この固体を濾過して除去した。濾液を減圧下に蒸発させて溶媒及び未反応3-アミノ-1-プロパノールを除去した後、残留物にエタノールとクロロホルムを加えて結晶を析出した。濾過した後、減圧

下に乾燥してN, N' -ビス (3-ヒドロキシプロピル) -2-ヒドロキシ-1, 3-プロパンジアミン 18.2 gを得た。

【0112】他の500mlの丸底フラスコに、酸化マグネシウム4.0gと精製水80gを入れ、攪拌して混合した。ここに、上記で製造したN, N' -ビス (3-ヒドロキシプロピル) -2-ヒドロキシ-1, 3-プロパンジアミン10.4gを加えた後、1, 4-ジオキサン250mlを加えた。室温で激しく攪拌しつつ、パルミトイルクロライド13.4gを1時間に掛けて滴加した。更に10℃で2時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液をクロロホルム200mlと混合した後、精製水200mlで2回洗浄した。有機層を冷却して生成された固体は、濾過して回収した。回収した固体を乾燥した後、アセトンで再結晶して白色粉末26.5gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表4に示す。

【0113】実施例40 1, 3-ビス [N- (2-ヒドロキシエチル) -パルミトイルアミノ] -2-ヒドロキシプロパンのリン酸ジエステルの製造

250mlの3口フラスコに、実施例36で製造した1, 3-ビス [N- (2-ヒドロキシエチル) -パルミトイルアミノ] -2-ヒドロキシプロパン24.0gと1, 2-ジクロロエタン100mlとを攪拌下に加えて溶解させた。混合物を氷浴内で10~15℃に冷却した。ここに、オキシ塩化リン17gを1, 2-ジクロロエタン25mlに溶かした溶液を、反応液の温度を10~15℃に維持しながら徐々に滴加した。

【0114】滴加を完了した後、混合物を1~2時間攪拌して反応を終結した。ここに、精製水100mlを加えた後、激しく攪拌した。次いで、混合物を静置して水相を分離、除去した。得られた混合物を精製水100mlずつで2回洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥した。その後、減圧下に溶媒を蒸発させて除去した。生成された固体は、アセトニトリルで再結晶して標題化合物29gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表4に示す。

【0115】実施例41 1, 3-ビス [N- (2-ヒドロキシエチル) -ラウロイルアミノ] -2-ヒドロキシプロパンのリン酸ジエステルの製造

実施例37で製造した1, 3-ビス [N- (2-ヒドロキシエチル) -ラウロイルアミノ] -2-ヒドロキシプロパン18.0gと1, 2-ジクロロエタン12gを用いた以外は、実施例40と同様の方法でリン酸化することにより、標題化合物22gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表4に示す。

【0116】実施例42 1, 3-ビス [N- (2-ヒドロキシエチル) -オレオイルアミノ] -2-ヒドロキシプロパンのリン酸ジエステルの製造

実施例38で製造した1, 3-ビス [N- (2-ヒドロキシエチル) -オレオイルアミノ] -2-ヒドロキシプロパン26.0gとオキシ塩化リン11.5gを用いた以外は、実施例40と同様の方法でリン酸化することにより、標題化合物30gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表4に示す。

【0117】実施例43 [N, N' -ビス (3-ヒドロキシプロピル) -N-パルミトイル-N' -オレオイル-1, 3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンの硫酸ジエステルの製造]

実施例39で製造したN, N' -ビス (3-ヒドロキシプロピル) -N-パルミトイル-N' -オレオイル-1, 3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパン25.0gと塩化スルホン酸9gを用いた以外は、実施例40と同様の方法で硫酸化することにより、標題化合物30gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表4に示す。

【0118】実施例44 1, 2-ビス [N- (2-ヒドロキシエチル) -パルミトイルアミノ] エタンのリン酸ジエステルの製造

実施例27で製造した1, 2-ビス [N- (2-ヒドロキシエチル) -パルミトイルアミノ] エタン20.0gとオキシ塩化リン10.0gを用いた以外は、実施例40と同様の方法でリン酸化することにより、標題化合物23.5gを収得し、IR及びNMR分析により標題化合物であることを確認した。その結果を表4に示す。

【0119】

【表4】

| 化合物 | ¹ H-NMR(δ, ppm) | IR (cm ⁻¹ ; C=O) | ¹³ C-NMR (ppm; C=O) |
|-----|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| 36 | 0.9(6H, t), 1.2(48H, s), 1.5(4H, m), 2.3(4H, m), 3.2(4H, m), 3.5(4H, m), 3.6(4H, m), 4.0(1H, m) | 1620 | 172 |
| 37 | 0.9(6H, t), 1.2(32H, s), 1.5(4H, m), 2.3(4H, m), 3.2(4H, m), 3.5(4H, m), 3.6(4H, m), 4.0(1H, m) | 1623 | 170 |
| 38 | 0.9(6H, t), 1.2(40H, s), 1.6(4H, m), 2.0(8H, m), 2.3(4H, t), 3.2(4H, m), 3.5(4H, m), 3.6(4H, m), 4.0(1H, m), 5.3(4H, m) | 1620 | 171 |
| 39 | 0.9(6H, m), 1.2(44H, s), 1.6(8H, m), 2.0(4H, m), 2.3(4H, t), 3.0(4H, m), 3.4(4H, m), 3.6(4H, m), 3.9(1H, m), 5.3(2H, m) | 1625 | 172 |
| 40 | 0.9(6H, t), 1.3(48H, s), 1.6(4H, m), 2.4(4H, m), 3.4(4H, m), 3.6(4H, m), 3.9(4H, m), 4.5(1H, m) | 1618 | 171 |
| 41 | 0.9(6H, t), 1.3(32H, s), 1.6(4H, m), 2.4(4H, m), 3.4(4H, m), 3.6(4H, m), 4.0(4H, m), 4.6(1H, m) | 1620 | 170 |
| 42 | 0.9(6H, t), 1.3(40H, s), 1.6(4H, m), 2.1(8H, m), 2.4(4H, t), 3.4(4H, m), 3.6(4H, m), 4.0(4H, m), 4.5(1H, m), 5.3(4H, m) | 1617 | 172 |
| 43 | 0.9(6H, m), 1.3(44H, s), 1.6(8H, m), 2.0(4H, m), 2.4(4H, t), 3.4(4H, m), 3.6(4H, m), 4.0(4H, m), 4.5(1H, m), 5.3(2H, m) | 1622 | 173 |
| 44 | 0.9(6H, t), 1.3(48H, s), 1.6(4H, m), 2.3(4H, m), 3.4(8H, m), 3.9(4H, m) | 1625 | 172 |

【0120】実施例45～49（実施例40～44の化合物の塩の製造）

実施例40～44で製造した各々の化合物をエタノールに溶解させた後、ここに、化合物のリン酸基又は硫酸基に対応する当量ほどのNaOHを含有したエタノール溶液を攪拌しつつ滴加し、中和させた。析出された塩を濾過させた後、乾燥させた。

【0121】試験例1（天然セラミドとセラミド類似化合物の溶解度）

化学式3乃至化学式9で表示される6種の天然セラミド

の中、化学式5のタイプ（Type）3が化粧品に主に使用されている。従って、本試験では、Type3の天然セラミド（小脳に由来する）と実施例で製造したセラミド類似化合物に対して、化粧品に主に使用されているエタノール等の多様な溶媒に対する溶解度を比較した。試料を80℃の溶媒に溶かした後、20℃に冷却した。その結果は、表5に示した。

【0122】

【表5】

| 溶 剤 | エタノール | オクチル ドデカノール | オクチル パルミテート | イソプロピル パルミテート | セシル オクタエート |
|------------------|---------|----------------|----------------|------------------|---------------|
| 化合物 | | | | | |
| 天然セラミド (化学式7) | < 1 % | < 1 % | < 1 % | < 1 % | < 1 % |
| 実施例27 | > 5 % | > 5 % | > 5 % | > 5 % | > 5 % |
| 実施例36 | > 5 % | > 5 % | > 5 % | > 5 % | > 5 % |
| 実施例37 | > 5 % | > 5 % | > 5 % | > 5 % | > 5 % |
| 実施例38 | > 7.5 % | > 10 % | > 10 % | > 10 % | > 10 % |
| 実施例39 | > 5 % | > 7.5 % | > 5 % | > 5 % | > 7.5 % |
| 実施例40 | > 10 % | > 3 % | > 5 % | > 5 % | > 5 % |
| 実施例41 | > 10 % | > 5 % | > 5 % | > 5 % | > 5 % |
| 実施例42 | > 20 % | > 5 % | > 5 % | > 7.5 % | > 7.5 % |
| 実施例43 | > 15 % | > 5 % | > 5 % | > 5 % | > 5 % |
| 実施例44 | > 10 % | > 3 % | > 5 % | > 5 % | > 7.5 % |

注) w/w%, 20℃

【0123】本試験において、天然セラミドの場合、50 0.5%溶液を製造した時は、すべての溶媒において流

動性のないゲル状の懸濁液となった。

【0124】次に、定法に従って、表6（比較例1～2
及び剤形例1～4）、表7（剤形例5～12）、表8
（剤形例13～21）、及び表9（剤形例22～31）

に示す組成のクリームを調製し、以下に示す試験を行っ
た。

【0125】

【表6】

| 成 分 | 比較例 | | 剤 形 例 | | | |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| セトステアリルアルコール | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 親油性 モノステアリン酸グリセリン | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| モノステアリン酸トリセチルグリセリン | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 自己乳化型モノステアリン酸グリセリン | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| カリリク/カリリクトリグリセリド | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| 流動パラフィン | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| スクアラン | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| トコフェリールアセテート | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Type 3 の天然セラミド | — | 1.0 | — | — | — | — |
| 実施例 4 の化合物 | — | — | 1.0 | — | — | — |
| 実施例 5 の化合物 | — | — | — | 1.0 | — | — |
| 実施例 6 の化合物 | — | — | — | — | 1.0 | — |
| 実施例 7 の化合物 | — | — | — | — | — | 1.0 |
| ステアリン酸 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| コレステロール | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| アラントイン(alantoin) | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| グリシン | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| グリセリン | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 1,3-ブチレングリコール | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| キサンタンガム(xanthan gum) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| プラセンタ(placenta)抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| ヒアルロン酸抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 緑茶抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 防曇剤 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 香料 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 精製水 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 |

【0126】

【表7】

| 成分 | 剤形例 | | | | | | | |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| セトステアリルアルコール | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 親油性モノステアリン酸グリセリン | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| モノステアリン酸トリヘキセングリセリン | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 自己乳化型モノステアリン酸グリセリン | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| カリック/カリクトリグリセリド | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| 流動パラフィン | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| スクアラン | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| トコフェリールアセテート | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Type 3 の天然セラミド | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 実施例 8 の化合物 | 1.0 | — | — | — | — | — | — | — |
| 実施例 9 の化合物 | — | 1.0 | — | — | — | — | — | — |
| 実施例 10 の化合物 | — | — | 1.0 | — | — | — | — | — |
| 実施例 11 の化合物 | — | — | — | 1.0 | — | — | — | — |
| 実施例 27 の化合物 | — | — | — | — | 1.0 | — | — | — |
| 実施例 28 の化合物 | — | — | — | — | — | 1.0 | — | — |
| 実施例 29 の化合物 | — | — | — | — | — | — | 1.0 | — |
| 実施例 30 の化合物 | — | — | — | — | — | — | — | 1.0 |
| ステアリン酸 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| コレステロール | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| アラントイン(alantoine) | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| グリシン | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| グリセリン | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 1,3-ブチレングリコール | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| キサンタンガム(xantan gum) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| プラセンタ(placenta) 抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| ヒアルロン酸抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 緑茶抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 防腐剤 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 香料 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 精製水 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 |

【0127】

【表8】

| 成 分 | 剤 形 例 | | | | | | | | |
|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| セトステアリルアルコール | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 親油性 モノステアリン酸グリセリン | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| モノステアリン酸トリセチレングリセリン | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 自己乳化型モノステアリン酸グリセリン | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| カリリヤ/カリリヤトリグリセリド | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| 流動パラフィン | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| スクアラン | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| トコフェロールアセテート | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Type 3の天然セラミド | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 実施例31の化合物 | 1.0 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 実施例32の化合物 | — | 1.0 | — | — | — | — | — | — | — |
| 実施例33の化合物 | — | — | 1.0 | — | — | — | — | — | — |
| 実施例34の化合物 | — | — | — | 1.0 | — | — | — | — | — |
| 実施例35の化合物 | — | — | — | — | 1.0 | — | — | — | — |
| 実施例36の化合物 | — | — | — | — | — | 1.0 | — | — | — |
| 実施例37の化合物 | — | — | — | — | — | — | 1.0 | — | — |
| 実施例38の化合物 | — | — | — | — | — | — | — | 1.0 | — |
| 実施例39の化合物 | — | — | — | — | — | — | — | — | 1.0 |
| ステアリン酸 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| コレステロール | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| アラントイン(alantoin) | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| グリシン | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| グリセリン | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 1,3-ブチレングリコール | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| キサンタンガム(xantan gum) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| プラセンタ(placenta)抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| ヒアルロン酸抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 緑茶抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 防腐剤 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 香料 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 精製水 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 |

【0128】

【表9】

| 成 分 | 剤 形 例 | | | | | | | | | |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 |
| セトステアリルアルコール | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 親油性 モノステアリン酸グリセリン | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| モノステアリン酸トリセチレングリセリン | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 自己乳化型モノステアリン酸グリセリン | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| カプリック/カプリクトトリグリセリド | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| 流動パラフィン | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| スクアラン | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| トコフェリールアセテート | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Type 3の天然セラミド | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 実施例22の化合物 | 1.0 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 実施例23の化合物 | — | 1.0 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 実施例24の化合物 | — | — | 1.0 | — | — | — | — | — | — | — |
| 実施例25の化合物 | — | — | — | 1.0 | — | — | — | — | — | — |
| 実施例26の化合物 | — | — | — | — | 1.0 | — | — | — | — | — |
| 実施例45の化合物 | — | — | — | — | — | 1.0 | — | — | — | — |
| 実施例46の化合物 | — | — | — | — | — | — | 1.0 | — | — | — |
| 実施例47の化合物 | — | — | — | — | — | — | — | 1.0 | — | — |
| 実施例48の化合物 | — | — | — | — | — | — | — | — | 1.0 | — |
| 実施例49の化合物 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1.0 |
| ステアリン酸 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| コレステロール | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| アラントイン(alantoin) | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| グリシン | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| グリセリン | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 1,3-ブチレングリコール | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| キサンタンガム(xanthan gum) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| プラセンタ(placenta)抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| ヒアルロン酸抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 緑茶抽出物 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 防腐剤 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 香料 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 精製水 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 |

【0129】試験例2 (皮膚安定性試験)

セラミド類似化合物を含有する化粧品組成物の皮膚安定性を評価するため、通常のパッチテスト(patch test)を実施した。26～45歳の健康な女性10名より構成される11個グループに対して、剤形例及び比較例で製造したクリームを各グループに分配して10日間顔面に使用させた後、刺激の強度によって次のように点数を与えてその平均値を計算した。その結果は、下記表10に示した。

40 【0130】(評価点数)

4：非常に刺激が激しくて化粧品として使用するに不適合する。

3：刺激が激しくて使用しない方がよい。

2：若干の刺激があり、使用時、注意を要する。

1：ほぼ刺激がない。

0：全然刺激がなくて、敏感な皮膚に使用してもよい。

【0131】

【表10】

45

46

| 試料名 | 比較例 | | 剤形例 | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 9 | 18 | 19 | 20 | 21 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 |
| 判定 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.2 |

【0132】表10の結果から明らかなように、セラミド誘導体を含有しない組成物と比較して、皮膚刺激において顕著な差異がない。そこで、本発明のセラミド類似化合物は、皮膚に適用する外用剤用原料として使用するに適合すると評価することができる。

【0133】試験例3（損傷皮膚の回復力試験）
セラミド類似化合物を含有する化粧料組成物の皮膚回復効果を評価するため、刺激剤として2.5%のSDS（ソジウムドデシルスルフェート）又はアセトンを使用し、剤形例及び比較例で製造したクリームを治療剤として使用した。また、刺激誘発程度と回復は、蒸発量測定器を用いて、角質層を通じた水分損失(Transepidermal Water Loss; TEWL)を測定して評価した。

【0134】（3-1）剤形例1～4及び比較例1～2の組成物に対する試験

試験は、脱毛グイニア(guinea)豚5匹から構成される6つのグループに対して実施した。フィン(Finn)チャンバを用いて2.5%のSDSで30分間試験動物の脇腹にパッチして刺激を誘発した後、SDSパッチを除去した後、パッチした跡に各試料200 μ lずつを塗布した。

【0135】TEWLは、SDSパッチ前、パッチ除去後30分、1時間、2時間、4時間、7時間、24時間に測定した。その結果を表11に示す。なお、表7中の点数は、SDSパッチ前に測定したTEWLを“10”にして計算した値であり、5つの点数を平均した値である。

【0136】

【表11】

| | 比較例 | 剤形例 | SDSパッチ前 | SDSパッチ除去後 | | | | | | |
|--|-----|-----|---------|-----------|-----|-----|-----|-----|------|--|
| | | | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | 7時間 | 24時間 | |
| | 1 | | 10 | 30 | 32 | 27 | 24 | 20 | 17 | |
| | 2 | | 10 | 27 | 29 | 20 | 15 | 13 | 12 | |
| | | 1 | 10 | 27 | 29 | 18 | 14 | 13 | 12 | |
| | | 2 | 10 | 28 | 30 | 20 | 16 | 14 | 12 | |
| | | 3 | 10 | 28 | 29 | 20 | 15 | 14 | 12 | |
| | | 4 | 10 | 29 | 30 | 19 | 16 | 13 | 12 | |

注) 単位: AU

【0137】（3-2）剤形例5～12の組成物に対する試験

試験は、脱毛グイニア豚5匹から構成される8つのグループに対して、（3-1）と同様の方法で実施した。その結果を表12に示す。

【0138】

【表12】

| | 剤形例 | SDSパッチ前 | SDSパッチ除去後 | | | | | | |
|--|-----|---------|-----------|-----|-----|-----|-----|------|--|
| | | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | 7時間 | 24時間 | |
| | 5 | 10 | 28 | 29 | 19 | 15 | 13 | 13 | |
| | 6 | 10 | 28 | 30 | 20 | 16 | 14 | 12 | |
| | 7 | 10 | 28 | 29 | 20 | 15 | 14 | 13 | |
| | 8 | 10 | 29 | 30 | 19 | 16 | 15 | 13 | |
| | 9 | 10 | 28 | 29 | 19 | 14 | 13 | 11 | |
| | 10 | 10 | 27 | 30 | 21 | 16 | 14 | 12 | |
| | 11 | 10 | 28 | 29 | 20 | 15 | 13 | 11 | |
| | 12 | 10 | 28 | 30 | 19 | 15 | 13 | 12 | |

注) 単位: AU

【0139】（3-3）剤形例13～21の組成物に対する試験

試験は、脱毛グイニア豚5匹から構成される9つのグループに対して、（3-1）試験と同様の方法で実施した。その結果を表13に示す。

【0140】

【表13】

30

| | | SDS パッチ 前 | SDSパッチ除去後 | | | | | |
|-----|----|-----------------|-----------|-----|-----|-----|-----|------|
| | | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | 7時間 | 24時間 |
| 剤形例 | 13 | 10 | 28 | 30 | 20 | 15 | 14 | 12 |
| | 14 | 10 | 28 | 29 | 19 | 14 | 13 | 11 |
| | 15 | 10 | 27 | 30 | 21 | 16 | 14 | 12 |
| | 16 | 10 | 28 | 29 | 20 | 15 | 13 | 12 |
| | 17 | 10 | 28 | 30 | 19 | 15 | 13 | 12 |
| | 18 | 10 | 28 | 29 | 19 | 14 | 13 | 12 |
| | 19 | 10 | 27 | 30 | 21 | 16 | 14 | 13 |
| | 20 | 10 | 28 | 29 | 20 | 15 | 13 | 12 |
| | 21 | 10 | 28 | 30 | 19 | 15 | 13 | 12 |

注) 単位: AU

【0141】(3-4) 剤形例22~26の組成物に対する試験
試験は、脱毛グイニア豚5匹から構成される5つのグループに対して、(3-1)試験と同様の方法で実施し

た。その結果を表14に示す。

【0142】

【表14】

| | | SDS パッチ 前 | SDSパッチ除去後 | | | | | |
|-----|----|-----------------|-----------|-----|-----|-----|-----|------|
| | | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | 7時間 | 24時間 |
| 剤形例 | 22 | 10 | 28 | 27 | 20 | 15 | 13 | 12 |
| | 23 | 10 | 27 | 27 | 19 | 15 | 14 | 12 |
| | 24 | 10 | 28 | 26 | 20 | 16 | 14 | 12 |
| | 25 | 10 | 28 | 27 | 20 | 15 | 14 | 12 |
| | 26 | 10 | 29 | 27 | 20 | 15 | 13 | 12 |

注) 単位: AU

【0143】(3-5) 剤形例27~31及び比較例1~2の組成物に対する試験
試験は、脱毛グイニア豚5匹から構成される7つのグループに対して実施した。フィンチャンバを用いてアセトンで30分間試験動物の脇腹にパッチして刺激を誘発した後、アセトンパッチを除去した後、パッチした跡に各試料200 μ lずつを塗布した。TEWLは、パッチ前、パッチ除去後30分、1時間、2時間、4時間、6

時間、8時間に測定した。その結果を表15に示す。なお、表15中の点数は、アセトンパッチ前に測定したTEWLを“0”にし、パッチ除去直後のTEWLを“100”にして計算した値であり、5つの点数を平均した値である。

【0144】

【表15】

| | | パッチ 除去 直後 | パッチ除去後 | | | | | |
|-----|----|-----------------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 8時間 |
| 比較例 | 1 | 100 | 98 | 95 | 92 | 82 | 80 | 77 |
| | 2 | 100 | 118 | 131 | 91 | 78 | 58 | 51 |
| 剤形例 | 27 | 100 | 98 | 95 | 61 | 51 | 40 | 32 |
| | 28 | 100 | 104 | 110 | 73 | 60 | 51 | 43 |
| | 29 | 100 | 99 | 97 | 61 | 52 | 40 | 30 |
| | 30 | 100 | 101 | 102 | 68 | 58 | 49 | 42 |
| | 31 | 100 | 97 | 92 | 65 | 53 | 41 | 33 |

注) 単位: AU

【0145】表11~表15の結果から明らかなように、セラミド誘導体を含有しない組成物に比較して、本

発明のセラミド類似化合物を含有した組成物が、損傷された角質層を回復するに顕著に効果的であった。特に、回復の程度は、リン酸基を有している化合物を含有した組成物において速やかに進行された。

【0146】試験例4（刺激に対する防御力試験）

セラミド類似化合物を含有する化粧品組成物の皮膚保護作用を評価するため、刺激剤として2.5%のSDS（ソジウムドデシルスルフェート）を使用し、剤形例及び比較例で製造したクリームを保護剤として使用した。また、防御効果は、蒸発量測定器を用いて、角質層を通じた水分損失を測定して評価した。

【0147】（4-1）剤形例1～4及び比較例1～2の組成物に対する試験

試験は、脱毛グイニア豚5匹から構成される6つのグループに対して実施した。試験動物の脇腹に7日間にかけて一日に1度ずつ試験物質を塗布した。その後、フィンチャンバを用いて2.5%のSDSで30分間パッチした後、誘発される刺激の程度を、TEWLを測定して評価した。

【0148】TEWLは、SDSパッチ前、パッチ除去後1時間、24時間に測定した。その結果を表16に示す。なお、表16中の点数は、SDSパッチ前に測定したTEWLを“10”にして計算した値であり、5つの点数を平均した値である。

【0149】

【表16】

| | | SDS パッチ 前 | SDSパッチ 除去後 | |
|-----|---|-----------------|------------|------|
| | | | 1時間 | 24時間 |
| 比較例 | 1 | 10 | 24 | 15 |
| | 2 | 10 | 17 | 12 |
| 剤形例 | 1 | 10 | 16 | 11 |
| | 2 | 10 | 18 | 12 |
| | 3 | 10 | 17 | 12 |
| | 4 | 10 | 18 | 12 |

注) 単位: AU

【0150】（4-2）剤形例5～12の組成物に対する試験

試験は、脱毛グイニア豚5匹より構成される8つのグループに対して、（4-1）試験と同様の方法で実施した。その結果を表17に示す。

【0151】

【表17】

| | | SDS パッチ 前 | SDSパッチ 除去後 | |
|-----|----|-----------------|------------|------|
| | | | 1時間 | 24時間 |
| 剤形例 | 5 | 10 | 16 | 11 |
| | 6 | 10 | 18 | 12 |
| | 7 | 10 | 17 | 12 |
| | 8 | 10 | 18 | 12 |
| | 9 | 10 | 16 | 12 |
| | 10 | 10 | 18 | 12 |
| | 11 | 10 | 17 | 12 |
| | 12 | 10 | 17 | 12 |

注) 単位: AU

【0152】（4-3）剤形例13～21の組成物に対する試験

試験は、脱毛グイニア豚5匹より構成される9つのグループに対して、（4-1）試験と同様の方法で実施した。その結果を表18に示す。

【0153】

【表18】

| | | SDS パッチ 前 | SDSパッチ 除去後 | |
|-----|----|-----------------|------------|------|
| | | | 1時間 | 24時間 |
| 剤形例 | 13 | 10 | 17 | 15 |
| | 14 | 10 | 16 | 12 |
| | 15 | 10 | 18 | 12 |
| | 16 | 10 | 17 | 12 |
| | 17 | 10 | 17 | 12 |
| | 18 | 10 | 16 | 12 |
| | 19 | 10 | 18 | 12 |
| | 20 | 10 | 17 | 12 |
| | 21 | 10 | 17 | 12 |

注) 単位: AU

【0154】（4-4）剤形例22～31の組成物に対する試験

試験は、脱毛グイニア豚5匹より構成される10個のグループに対して、（4-1）試験と同様の方法で実施した。その結果を表19に示す。

【0155】

【表19】

| | | SDS パッチ 前 | SDSパッチ 除去後 | |
|-----|----|-----------------|------------|------|
| | | | 1時間 | 24時間 |
| 剤形例 | 22 | 10 | 16 | 12 |
| | 23 | 10 | 18 | 12 |
| | 24 | 10 | 17 | 12 |
| | 25 | 10 | 16 | 12 |
| | 26 | 10 | 17 | 12 |
| | 27 | 10 | 15 | 11 |
| | 28 | 10 | 16 | 12 |
| | 29 | 10 | 14 | 11 |
| | 30 | 10 | 17 | 12 |
| | 31 | 10 | 14 | 11 |

注) 単位: AU

【0156】表16乃至表19の結果から明らかなように、セラミド誘導体を含有しない組成物に比較して、本発明のセラミド類似化合物を含有した組成物が、外部の刺激から皮膚を保護するにおいて顕著に効果的であった。

【0157】以上の試験例の結果に基づいて、表20～25に示すように、本発明のセラミド類似化合物を活性成分として含有する組成物からなる種々の剤形の化粧料を調製した。これらの組成物からなる化粧料は、保湿力、皮膚弾力及び回復力を増加させることができ、これにより皮膚老化を効果的に遅延させることができる。

【0158】

【表20】

| 成 分 | 剤 形 例 : 柔軟化粧水 | | | | | |
|--------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |
| 実施例4の化合物 | 0.2 | — | — | — | — | — |
| 実施例8の化合物 | — | 0.2 | — | — | — | — |
| 実施例27の化合物 | — | — | 0.2 | — | — | — |
| 実施例36の化合物 | — | — | — | 0.2 | — | — |
| 実施例22の化合物 | — | — | — | — | 0.2 | — |
| 実施例45の化合物 | — | — | — | — | — | 0.2 |
| コレステロール | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| グリセリン | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 1,3-ブチレングリコール | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| セルロースガム | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| エタノール | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| POE-16オクチルドデシルエーテル | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| ポリソルベート-60 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 防腐剤 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 色素 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 香料 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 精製水 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 |

【0159】

40 【表21】

| 成 分 | 剤 形 例 : 栄養化粧水 | | | | | |
|--------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 |
| 実施例5の化合物 | 1.0 | — | — | — | — | — |
| 実施例9の化合物 | — | 1.0 | — | — | — | — |
| 実施例28の化合物 | — | — | 1.0 | — | — | — |
| 実施例37の化合物 | — | — | — | 1.0 | — | — |
| 実施例23の化合物 | — | — | — | — | 1.0 | — |
| 実施例46の化合物 | — | — | — | — | — | 1.0 |
| ステアリン酸 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| コレステロール | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| セトステリルアルコール | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| ポリソルベート-60 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| ソルビタンセスキオレート | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 流動パラフィン | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| スクアラン | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| グリセリン | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| カルボキシビニルポリマー | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| トリエタノールアミン | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 |
| 防腐剤 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 色素 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 香料 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 精製水 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 |

【0160】

【表22】

| 成 分 | 剤 形 例：栄養クリーム | | | | | |
|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 4 4 | 4 5 | 4 6 | 4 7 | 4 8 | 4 9 |
| 実施例5の化合物 | 3.0 | — | — | — | — | — |
| 実施例9の化合物 | — | 3.0 | — | — | — | — |
| 実施例28の化合物 | — | — | 3.0 | — | — | — |
| 実施例37の化合物 | — | — | — | 3.0 | — | — |
| 実施例24の化合物 | — | — | — | — | 3.0 | — |
| 実施例47の化合物 | — | — | — | — | — | 3.0 |
| コレステロール | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| ヒステアリンアルコール | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| ステアリン酸 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| ポリソルベート-60 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| ソルビタンセスキオレート | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 流動パラフィン | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| スクアラン | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| グリセリン | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| トリエタノールアミン | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 防腐剤 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 色素 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 香料 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 精製水 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 |

【0161】

【表23】

| 成 分 | 剤 形 例 : エッセンス | | | | | |
|-------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 5 0 | 5 1 | 5 2 | 5 3 | 5 4 | 5 5 |
| 実施例6の化合物 | 1.0 | — | — | — | — | — |
| 実施例10の化合物 | — | 1.0 | — | — | — | — |
| 実施例28の化合物 | — | — | 1.0 | — | — | — |
| 実施例38の化合物 | — | — | — | 1.0 | — | — |
| 実施例25の化合物 | — | — | — | — | 1.0 | — |
| 実施例48の化合物 | — | — | — | — | — | 1.0 |
| ミリスチン酸 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| コレステロール | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| セトステアリルアルコール | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| グリセリン | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| 1,3-ブチレンジグリコール | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| セルロースガム | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| ヒアルロン酸抽出物 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| カルボキシビニルポリマー | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 |
| トリエタノールアミン | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 |
| エタノール | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| ポリソルベート-60 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| POE-25オキシルデシルエーテル | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 防腐剤 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 色素 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 香料 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 精製水 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 |

【0162】

30 【表24】

| 成 分 | 剤 形 例 : クレンジングフォーム | | | | | |
|------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 |
| 実施例5の化合物 | 2.0 | — | — | — | — | — |
| 実施例9の化合物 | — | 2.0 | — | — | — | — |
| 実施例31の化合物 | — | — | 2.0 | — | — | — |
| 実施例37の化合物 | — | — | — | 2.0 | — | — |
| 実施例26の化合物 | — | — | — | — | 2.0 | — |
| 実施例49の化合物 | — | — | — | — | — | 2.0 |
| コレステロール | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| みつろう | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| ステアリン酸 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| ポリソルベート-60 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| ミリスチン酸 | 26.0 | 26.0 | 26.0 | 26.0 | 26.0 | 26.0 |
| KOH | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| グリセリン | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| EDTA-4Na | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 色素 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 香料 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 精製水 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 |

【0163】

【表25】

| 成 分 | 剤 形 例 : バック | | | | | |
|-------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 |
| 実施例5の化合物 | 3.0 | — | — | — | — | — |
| 実施例9の化合物 | — | 3.0 | — | — | — | — |
| 実施例28の化合物 | — | — | 3.0 | — | — | — |
| 実施例37の化合物 | — | — | — | 3.0 | — | — |
| 実施例22の化合物 | — | — | — | — | 3.0 | — |
| 実施例45の化合物 | — | — | — | — | — | 3.0 |
| コレステロール | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| ポリビニルアルコール | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 |
| セルロースガム | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| グリセリン | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| PEG 4000 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| PDE-16オクチルデシルエーテル | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| エタノール | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| 防腐剤 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 色素 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 香料 | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. | q. s. |
| 精製水 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 | to 100 |

【0164】

【発明の効果】 以上の実施例及び試験例から明らかなように、本発明により提供されるセラミド類似化合物は、

損傷された皮膚を回復させ、外部刺激から皮膚を保護する優秀な効果を有する物質であって、皮膚に対する刺激がないだけでなく、外部環境変化による損傷された皮膚

の回復及び予防のための有効物質として使用することができ、皮膚の保湿及び弾力上昇、皮膚老化の遅延及び予防に優秀な効果を提供することができ、溶剤に対する溶

解度が上昇するため、化粧料への配合含量が制限されることがない。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

識別記号

C 0 7 C 235/08

305/04

C 0 7 F 9/09

F I

C 0 7 C 235/08

305/04

C 0 7 F 9/09

K

(31) 優先権主張番号 1 9 9 6 - 7 3 8 5 9

(32) 優先日 1996年12月27日

(33) 優先権主張国 韓国 (K R)

(31) 優先権主張番号 1 9 9 7 - 3 2 8 0 4

(32) 優先日 1997年7月15日

(33) 優先権主張国 韓国 (K R)

(31) 優先権主張番号 1 9 9 7 - 3 4 5 3 0

(32) 優先日 1997年7月23日

(33) 優先権主張国 韓国 (K R)

(72) 発明者 具 明 秀

大韓民国ソウル特別市江南區清潭洞、漢陽
アパート2棟805號

(72) 発明者 金 顯 ▲ジュン▼

大韓民国京畿道城南市盆唐區書院洞87、韓
信アパート124棟902號

(72) 発明者 洪 ▲ソウ▼ 彦

大韓民国ソウル特別市冠岳區新林11洞、建
築1次アパートナ棟305號

(72) 発明者 卞 榮 勳

大韓民国京畿道龍仁市器興邑甫羅里314-
1

(72) 発明者 李 相 麟

大韓民国ソウル特別市廣津區九宜洞35-47

(72) 発明者 李 玉 燮

大韓民国京畿道安養市湍安區石水2洞、ラ
ッキアアパート8棟1002號

(72) 発明者 金 鐘 逸

大韓民国京畿道安養市東岸區新村洞1075、
無窮花泰榮アパート608棟403號

(72) 発明者 李 海 光

大韓民国京畿道龍仁市器興邑上湯里102-
3、ネックスビルアパート1024號

(72) 発明者 朴 鐘 皓

大韓民国ソウル特別市金天區始興洞992-
2、建築アパートA棟301號

(72) 発明者 李 ▲キ▼ 和

大韓民国ソウル特別市江南區逸園洞、常緑
樹アパート209棟501號

(72) 発明者 南 基 鐸

大韓民国ソウル特別市九老區九老5洞108
-2、錦湖セソルアパート2305號

(72) 発明者 鄭 恵 眞

大韓民国京畿道水原市長安區栗田洞276-
3、天鹿アパート2棟203號